

الجمهورية العربيّة السّورية
وزارة الثّقافة
هيئة الموسوعة العربيّة

الموسوعة الطِّبيّة المتخصِّصة

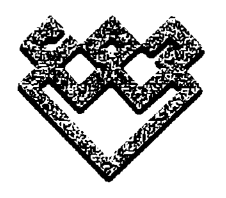


المجلَّدُ السّادِس عشَرْ

الأمراض الوراثيّة

هيئة الموسوعة العربية
الموسوعة الطبية المتخصصة

الجمهورية العربية السورية
وزارة الثقافة
هيئة الموسوعة العربية



الموسوعة الطبية المتخصصة

المجلد السادس عشر

الأمراض الوراثية

الأقسام العلمية
دمشق - الروضة - شارع قاسم أمين - رقم ٣٩ - ص.ب ٧٢٩٦
هاتف ٣٣١٥٢٠٥ و٣٣١٥٢٠٤ - فاكس ٣٣١٥٢٠٧

الإدارة العامة
دمشق - الروضة - شارع قاسم أمين - رقم ٣٩ - ص.ب ٧٢٩٦
هاتف ٣٣١٥٢٠٥ و٣٣١٥٢٠٤ - فاكس ٣٣١٥٢٠٧

البريد الإلكتروني
ARAB-ENCY@MAIL.SY

الموقع الإلكتروني
www.arab-ency.com

الطبعة الأولى
٢٠١٨

الزملاء الكرام

يسعدني أن أقدم لكم الجزء السادس عشر من الموسوعة الطبية السريرية الذي يبحث في الأمراض الوراثية. وقد اشترك في كتابة أبحاثه عدد من الزملاء الاختصاصيين وأشرف على تدقيقه الأستاذ الدكتور محمد علي عجلوني ثم روجع كالعادة ودقق أكثر من مرة سواء من الوجهة العلمية أم من الوجهة اللغوية ليكون أقرب ما يمكن من الكمال. وما يجدر ذكره هنا أن الدكتور أسامة العوا رحمه الله كان وضع قبيل وفاته مخططاً لأبحاث الوراثة استندنا إليه مع بعض التعديلات في كتابة هذه الأبحاث.

وتجدر الإشارة إلى أن هذه الموسوعة الطبية قد اشترك في إنجازها حتى الوقت الحالي نحو ثلاث مئة وخمسين زميلاً اختصاصياً من دمشق وغيرها من المدن السورية، وكانت الغاية من إصدارها أن تكون مصدراً كاملاً للطبيب الممارس يساعده على الارتقاء بممارسته نحو الأفضل، وهي مع ذلك لا تغني طبعاً عن الاطلاع دائماً على المستجدات، وهي كثيرة، بمتابعة ما ينشر في الكتب الجديدة والمجلات الطبية المختلفة.

ومع أن الزملاء الذين أعدوا أبحاثهم استندوا إلى أحدث المصادر وأدقها، فإن كثيراً من المعلومات الطبية تتغير باستمرار لذلك فإن هذه الموسوعة نفسها لابد أن تُحَدَّث دائماً شأنها في ذلك شأن كل الموسوعات الطبية وغيرها في العالم سواء في اصدارات جديدة دورية أو في إصدار ملاحق دورية، وهو ما يخطط للبدء بتحقيقه بإذن الله.

وأرى من واجب الوفاء تقديم الشكر الجزيل لكل من عمل فيها طوال هذه الفترة بدءاً من واضع فكرتها ومنظم أسسها المرحوم الأستاذ الدكتور عدنان تكريتي، والذين تابعوا العمل فيها من بعده الأستاذ الدكتور زياد درويش والسادة الزملاء الذين أشرفوا على تدقيق أبحاث كل جزء بحسب اختصاصه والسادة الزملاء الذين شاركوا في كتابة كل الأبحاث وأمينتي سر الموسوعة الطبية الآنستين مسرة الفهد وسناء العقاد، ولكل من أسهم في تدقيقها اللغوي وإخراجها وطباعتها الذين لهم الفضل في ظهورها بشكلها وإتقانها المميز.

والشكر والتقدير دائماً للأستاذ الدكتور محمود السيد مدير عام هيئة الموسوعة العربية الحالي الذي أولى هذه الموسوعة كل اهتمام ومتابعة وتشجيع.

رئيس الموسوعة الطبية المتخصصة

الأستاذ الدكتور إبراهيم حقي

مقدمة ولمحة تاريخية وتعريف علم الوراثة وفروعه في العصر الحديث

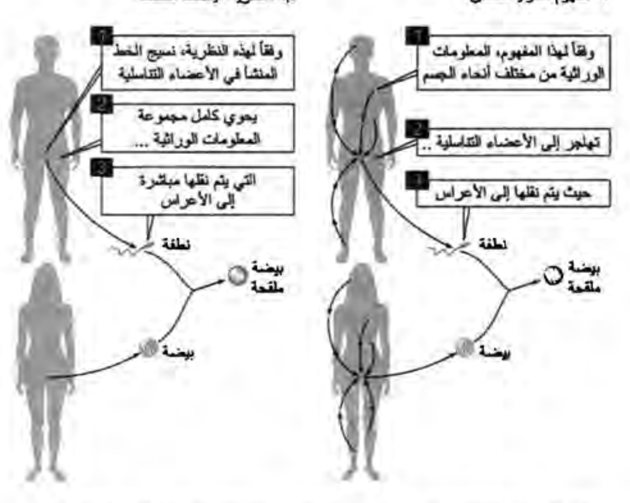
سامر الزعبي

مقدمة:

يُعد علم الوراثة Genetics واحداً من أسرع مجالات العلوم تقدماً، ولا يكادُ يمرُ شهرٌ إلا وهناك مقالٌ يتحدث عن اكتشاف جديد مهم فيه، مثلُ اكتمالِ معرفةِ مجينات genomes كائنات جديدة أو اكتشاف جينات لها علاقة بأمراض خطرة كالسرطان والتصلب المتعدد Multiple sclerosis (MS) والاكتئاب.

انتبه القدماء لمفهوم التوريث heredity في الشرق الأوسط منذ ما يقارب ١٠.٠٠٠ إلى ١٢.٠٠٠ سنة خلت، وتجلى ذلك بتدجين الحيوانات (الأبقار والكلاب والأغنام والماعز)، واستنبات النباتات (القمح والشعير والعدس والبازلاء)، وانتقاء السلالات ذات الصفات المرغوبة، والعمل على تطويرها بالتهجين الاصطناعي عبر الأجيال.

قدم الإغريق دراسةً متأنيةً للتكاثر البشري والتوريث، وقد وضع الفلاسفة اليونان مفهوم شمولية التخلق pangenesis الذي يتضمن جزيئات محددة دُعيت في وقت لاحق البُريعمات gemmules. وهي جزيئات تنقل المعلومات من مختلف أنحاء الجسم إلى الأعضاء التناسلية، وتمر بوساطتها إلى الجنين في لحظة الحمل (الشكل ١). ومع أن مفهوم شمولية التخلق غير صحيح، فقد ظل تأثيره حتى أواخر عام ١٨٠٠م. كما قاد مفهوم شمولية التخلق إلى اقتراح فكرة وراثة الخصائص المكتسبة inheritance of acquired characteristics التى تتضمن اندماج صفات الفرد المكتسبة



الشكل (١) مقارنة بين شمولية التخلق بوصفه مفهوماً قديماً للتوريث والرؤية الحديثة لنظرية البلاسما المنشئة

في أثناء حياته في معلوماته الوراثية ونقلها إلى ذريته، فعلى سبيل المثال ينجب الأشخاص الذين طوروا قدراتهم الموسيقية بدراسة جدية أطفالاً وهبوا بالفطرة القدرة الموسيقية لآبائهم. ومع أن هذا الفكرة عادت غير مقبولة أبداً الآن، فقد ظلت شائعة في أثناء القرن العشرين.

لمحة تاريخية عن علم الوراثة:

بدأ البزوغ الحقيقي لعلم الوراثة في بداية القرن التاسع عشر باكتشاف المبادئ الرئيسة للتوريث على يد ماندل Gregor Mendel ، (الشكل٢)، وذلك بمثابرته المتأنية على تجارب التهجين في نبات البازلاء، وقد ظلت مبادئ التوريث الرئيسة التي اكتشفها ماندل غير متداولة في المجتمع العلمي إلى أن أعادت الاهتمام بها من جديد مجموعة من العلماء بعد ٣٥ سنة.



الشكل (٢) غريغور ماندل مؤسس علم الوراثة الحديث. اكتشف ماندل مبادئ التوريث من خلال تهجين سلالات مختلفة من نبات البازلاء وتحليل انتقال الصفات في الأجيال اللاحقة

ففي عام ١٨٣٩ وضع العالمان شلايدن وشوان النظرية الخلوية cell theory التي تقول إن جميع الكائنات الحية مؤلفة من خلايا، وتعد الخلية الوحدة الأساسية البنيوية والوظيفية لكل كائن حي، وكل خلية تأتي من خلية قبلها، وهذا ما دفع بيولوجيي الوراثة إلى تحري ما يجري في الخلية في أثناء تكاثرها.

وقام العالم Walther Flemming في عام ١٨٧٩ بمراقبة انقسام الصبغيات chromosomes، ونشر وصفاً دقيقاً للانقسام الخيطي (الفتيلي) mitosis، وبحلول عام ١٨٨٥ أصبح مؤكداً أن النواة تحوي المعلومات الوراثية للكائن الحي.

وفي عام ١٨٥٩ نشر تشارلز داروين نظريته عن التطور عن طريق الانتقاء الطبيعي Natural selection في كتابه المعروف «أصل الأنواع»، إذ أدرك داروين أن التوريث heredity أساسي لحدوث التطور على الرغم من عدم فهم داروين طبيعة مادة التوريث وماهيته.

في منتصف القرن التاسع عشر كشف علماء الخلية أنَّ لنواة الخلية nucleus شأناً في عملية الإخصاب fertilization.

وفي نهاية القرن التاسع عشر، وضع August Weismann نهايةً لفكرة وراثة الخصائص المكتسبة بتجاربه على الفئران في عشرين جيلاً، واقترح نظرية البلاسما المنشئة germ-plasm theory التي تقول إن خلايا في الأعضاء الجنسية تحمل مجموعة كاملة من المادة الوراثية التي تنتقل إلى البيضة والنطفة (الشكل ١).

يُعد العام ١٩٠٠ نقطة تحول مهمة في تاريخ علم الوراثة، إذ أعيد اكتشاف منشورات تجارب ماندل على نبات البازلاء التي كان نشرها عام ١٨٦٦، وقد ضمت هذه المنشورات المبادئ الرئيسة للتوريث أو الوراثة، أو ما يسمى قوانين ماندل في الوراثة.

بعد رسوخ مبادئ ماندل في الوراثة ضمن الوسط العلمي صرح العالم Walter Sutton في عام ١٩٠٢ أن الجينات (التي هي وحدات التوريث) تتوضع على الصبغيات. وفي عام ١٩١٠ اكتشف العالم Thomas Morgan أول طفرة جينية في ذباب الفاكهة fruit flies، ثم كشف مورغان اللثام عن تفاصيل عديدة لانتقال المعلومات الوراثية بين الأجيال.

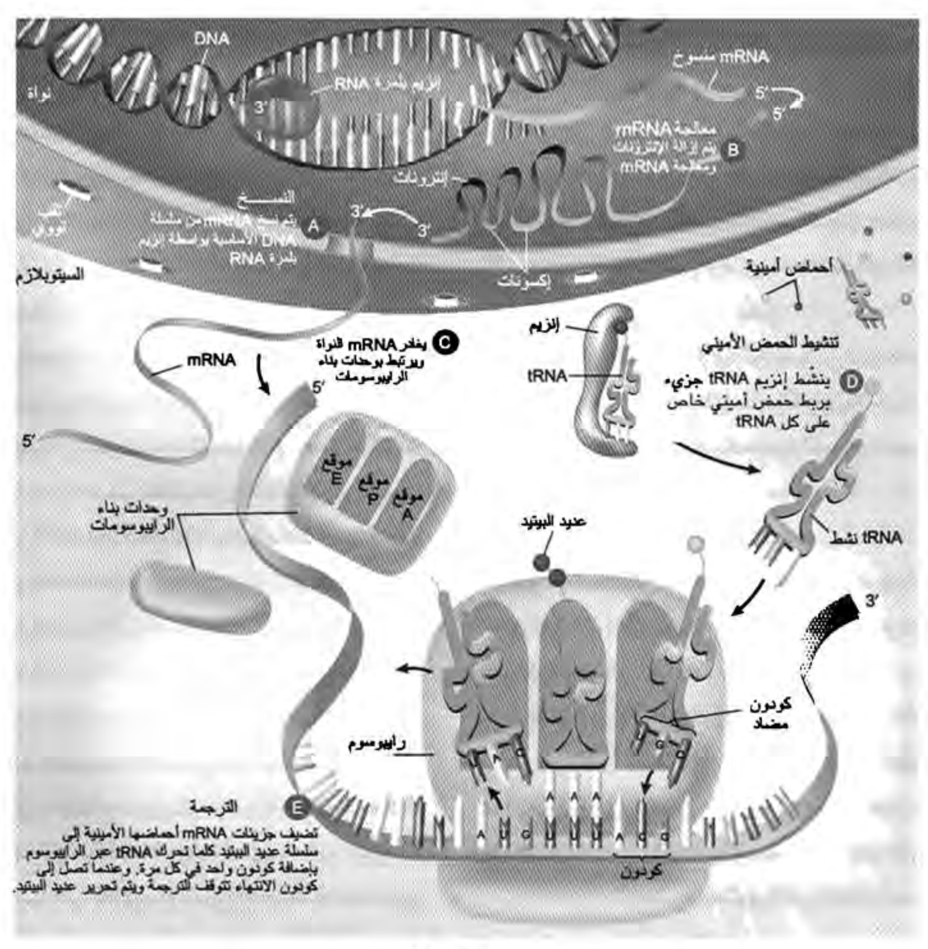
في نهاية الثلاثينيات -بمشاركة مجموعة من العلماء- وُضع الأساس لفرع جديد هو علم الوراثة السكاني population genetics، وذلك بالمواءمة بين الوراثة المندلية والنظرية التطورية.

وفي فترة الأربعينيات بدأ علماء الوراثة باستخدام البكتريا والفيروسات في علم الوراثة، وذلك بسبب تكاثر هذه الكائنات السريع وامتلاكها مخزوناً وراثياً بسيطاً، مما ساعد على الحصول على تفاصيل دقيقة عن تنظيم الجينات وبنيتها، وفي هذه الفترة كان قد تجمع العديد من الأدلة التي تدعم القول إن جزيء الحمض النووي الريبي المنقوص الأكسجين (الدناDNA) هو مستودع المعلومات الوراثية أو مخزونها. وفعلاً في عام ١٩٥٣ تُوِّج العمل المشترك لمجموعة من العلماء هم: James Watson and Francis Crick, Maurice Wilkins and Rosalind Franklin بوضع البنية التفصيلية ثلاثية الأبعاد لجزيء الدناDNA.

وكان ذلك بمنزلة حجر الأساس لحقبة علم الوراثة الجزيئي molecular genetics. فقد عُرفت في عام ١٩٦٦ كيفية ترجمة المعلومات الوراثية إلى بروتين وذلك بنظام معقد يتضمن نسخ جزيء الحمض النووي الريبي (الرناRNA) من جزيء الدنا، ومن ثم ترجمة الرنا إلى سلسلة من الحموض الأمينية باستعمال نظام الروامز الجينية الثلاثية أو الـcodons (الشكل ٣). ومع تتالي تطور علم الوراثة الجزيئي استخدمت عام ١٩٧٣ أول تجربة تحوي جزيء الدنا المأشوب (recombinant DNA). وبدأت ثورات علم الوراثة الجزيئي بالظهور بتطوير طرائق لسلسلة الـDNA في عام ١٩٧٧ من قبل العالم Walter Gilbert والعالم Frederick. Sanger في عام ١٩٨٣ كان الإنجاز الكبير في البيولوجيا عموماً وعلم الوراثة الجزيئي خصوصاً حين قام العالم Kary Mullis بتطوير تفاعل البوليميراز السلسلي PCR الذي يسمح بتكثير كمية قليلة من الدناDNA بوقت قصير. استمر التقدم في مضمار علم الوراثة الجزيئي ليدخل نطاق التطبيق السريري، إذ استخدمت أول مرة في عام ١٩٩٠ المعالجة الجينية gene therapy لعلاج مرض جيني بشري في الولايات المتحدة، كما أطلق في العام نفسه رسمياً مشروع المجين البشري Human Genome Project.

وفي نهاية العام ١٩٩٥ أعلن رسمياً عن السَلسَلة الكاملة لدنا DNA أول كائن حي بكتري وهو المستدمية النزلية Haemophilus influenzae، وفي السنة التي تليها تمت السلسلة الكاملة لدنا DNA أول كائن حقيقي النواة eucaryote وهو خميرة Yeast. في عام ٢٠٠٠ أعلن عن المسودة الأولية لتسلسل دنا DNA الجينوم البشري، وتُوِّج العام ٢٠٠٣ بالإعلان عن اكتمال السلسلة الأساسية لدنا الجينوم البشري، وبدأت بذلك حقبة جديدة في علم الوراثة. واليوم تمت سلسلة DNA جينومات العديد من الكائنات وتحليلها ومقارنة بعضها ببعض.

يظهر علم الوراثة حالياً في طليعة الأبحاث البيولوجية والطبية، ويتقدم هذا العلم سريعاً كل يوم، فقد طُوِّرت أجهزة سريعة لسَلْسَلة الدنا وبتكلفة منخفضة؛ مما أتاح الكشف عن جينومات أنواع هائلة من البكتريا والكائنات الراقية (كالفئران والفيلة والقردة وغيرها) وبخطا متسارعة، واستخدام معلومات سلسلة هذه الجينومات في فروع علمية عديدة منها الطب، وذلك لخدمة الإنسان وفهم الأمراض التي تواجهه وقهرها. وفي كل يوم هناك توسع في المعلومات وفهم جديد لبنية جينات معروفة مسبقاً أو جديدة



الشكل (٣)

ووظيفتها، وكيف يتم التعبير الجيني عن هذه الجينات لتعطي صفات محددة، كما حُدِّد الاستعداد الجيني للإصابة ببعض الأمراض البشرية وذلك ببحوث ودراسات يعتمد بعضها على ارتباطها بتعدد أشكال أحادي النوكليوتيد Single nucleotide polymorphisms (SNPs). وفي السنوات الأخيرة تغير فهم وظيفة جزيء الرنا RNA ؛ إذ تبين أنه يقوم -إضافة إلى دوره في التعبير الجيني- بدور تنظيمي تحكمي ضبطي، وهذا ما يُعرف بالرنا RNA التداخلي الصغير الحجم (الصغري) small interfering RNAs، والرنا التداخلي المكروي miRNAs (هناك اختلاف بينهما في الحجم والآلية والوظيفة).

تعريف علم الوراثة Genetics:

هناك عدة تعاريف لعلم الوراثة، وفيما يلي التعريف الأشمل والأحدث والمستعمل حالياً:

علم الوراثة أو الوراثيات هو التخصص الذي يُعنى بـ:

١) دراسة التوريث Inheretince واختلافات الصفات البيولوجية.

٢) دراسة الجينات genes على مستوى بنيتها ووظيفتها واختلافها وانتقالها بين الأجيال.

فروع علم الوراثة في العصر الحديث:

ألقى علم الوراثة بظلاله على جميع مناحي الحياة، ودخل تقريباً جميع الفروع والتخصصات العلمية والطبية. وفيما يلي أهم فروع علم الوراثة بإيجاز:

- **علم الوراثة التقليدي أو المدرسي Classical genetics:**

يُعد أقدم فروع علم الوراثة، ويتضمن الملاحظات والنتائج الملموسة والمشاهدة للعملية التكاثرية. بدأ علم الوراثة التقليدي بتجارب ماندل وتُوج بقوانين ماندل التي حددت المبادئ الأساسية للتوريث. ويقوم علم الوراثة التقليدي على الطرائق والتقنيات التي سبقت ظهور البيولوجيا الجزيئية. وكان الاكتشاف الرئيسي في علم الوراثة التقليدي في حقيقيات النوى eucaryote هو الارتباط الجيني genetic linkage (لا تنفصل بعض الجينات انفصالاً كاملاً في الانقسام الانتصافي meiosis، بل تميل إلى البقاء مرتبطة بعضها ببعض نسبياً، ويخالف هذا قوانين ماندل في

التوريث). قدّم الارتباط الجيني طريقة لتحديد مواقع الجينات على الصبغيات وترتيبها على نحو تقريبي، أي خرائط الارتباط الجينية linkage maps. استُغنيَ عن بعض أفكار علم الوراثة التقليدي أو فُسِّرت على نحو أدق مع ظهور علم الوراثة الجزيئي، وما يزال بعضها الآخر مُعتَمَداً عليه ومستخدماً حتى الآن.

- علم الوراثة الجزيئي Molecular genetics:

هو فرع من البيولوجيا، يدرس بنية الجينات ووظيفتها على المستوى الجزيئي. وهو يستخدم تقنيات علم الوراثة وعلم البيولوجيا الجزيئي لتوضيح وظيفة الجينات وتآثرها على المستوى الجزيئي. يتضمن علم الوراثة الجزيئي أيضاً دراسة التعبير الجيني Gene expression والطفرات Mutations والاختلافات الجينية genetic variations بين الأفراد. ومن أهم التقنيات المستخدمة في هذا الفرع تقنية تفاعل البوليميراز السلسلي Polymerase chain reaction (PCR)، وتقنية سَلسَلة الدناDNA ، وتقنية عزل الدنا والرنا من الخلايا، وتقنية التحويل الجيني، وتنسيل cloning الدناDNA في البكتريا لإنتاج بروتينات بشرية مهمة بأشكال نقية وبكميات كبيرة وتكلفة قليلة. وقد أسهم علم الوراثة الجزيئي إسهاماً كبيراً في تطوير مشروع الجينوم البشري وإتمامه.

- علم الوراثة السكاني Population genetics:

هو دراسة التركيب الجيني ضمن الجماعات، ويتضمن ذلك دراسة توزع الأليلات alleles الجينية وتواترها ضمن الجماعات تحت تأثير أربع ظواهر تطورية، هي الانتقاء الطبيعي natural selection، والانزياح (الانسياق) الجيني Genetic drift، والطفرات mutation، والانسياب الجيني gene flow. يهتم علم الوراثة السكاني بدراسة الظواهر التالية في الجماعة: التأشيب recombination، تركيب الجماعة أو بنيتها Population structure، التقسيمات الفرعية للجماعة population subdivision، وذلك لفهم عمليتي التلاؤم adaptation و«الانتواع» speciation (تطور أنواع جديدة) وشرحها. في الحقيقة يندرج علم الوراثة السكاني تحت علم البيولوجيا التطوري evolutionary biology، ويستخدم العلماء في هذا الفرع العديد من النماذج الرياضياتية والمقاربات المحوسبة والعمل المخبري والحقلي لاختبار الفرضيات النظرية.

- علم الوراثة الخلوي Cytogenetics:

هو العلم الذي يجمع بين طرائق علم الخلية وعلم الوراثة وتقنياتهما، وبشيء من التفصيل هو العلم الذي يدرس الصبغيات في الخلية ويربط تغيراتها واختلافاتها وما تسببه من أمراض. ويمكن للتقنيات المستخدمة في هذا العلم أن تشخص العديد من المتلازمات الصبغية التي تصيب الإنسان إما نتيجة اختلال الصيغة الصبغية aneuploidy وإما نتيجة ما يحدث فيها من إزفاء translocation أو خبن deletion (حذف) بعض أجزاء الصبغي.

- علم الوراثة الحيوي الكيميائي Biochemical genetics:

هو دراسة العلاقات الأساسية بين الجينات والبروتينات والاستقلاب، ويهدف إلى تحديد أسباب العديد من الأمراض الوراثية الاستقلابية.

- علم الوراثة السريري Clinical genetics:

هو تخصص في علم الوراثة، يهتم بتشخيص الاضطرابات الوراثية التي تصيب الأفراد وعائلاتهم وتدبيرها والوقاية منها.

- علم الوراثة التطوري Developmental genetics:

هو فرع من علم الوراثة يدرس كيف تؤثر الجينات في عمليات تنامي الكائن الحي ومراحله. فهو يسمح بمقارنة اختلافات البنى الشكلية (ضمن مراحل تكون الكائن الحي، أو بين الكائنات) على مستوى المسالك أو السبل الجينية التي يُعبر عنها تعبيراً مختلفاً بحسب كل مرحلة أو بنية تطورية. كما يبحث هذا الفرع في الجينات المتماثلة homologous gene (الجينات المتماثلة والثابتة التسلسل بين أنواع تطورية مختلفة) مقارنة بجينات التنامي التي تختلف بين نوع وآخر.

- علم المجينات Genomics:

هو تخصص في علم الوراثة يطبق تقنية الدناDNA المأشوب، وطرائق سلسلة الدنا، والمعلوماتية الحيوية bioinformatics، والتركيب والتحليل لبنية مجينات كائنات مختلفة ووظيفتها.

- الاستشارة الوراثية Genetic counselling:

هو تخصص يتضمن عملية تواصلية تشاورية، يزوِّد بها خبير في الاضطرابات الوراثية الأفراد المصابين باضطرابات وراثية أو أقرباءهم بمعلومات عن خطورة الاضطراب المدروس وذلك لمساعدتهم على اتخاذ قرارات مستنيرة ومسؤولة فيما يتعلق بالزواج والإنجاب والتشخيص الباكر والإنذار.

- علم الوراثة البشري Human genetics:

هو علم الوراثة الذي يختص بالكائنات البشرية حصراً، ويشمل هذا العلم العديد من المجالات الوراثية الأخرى، مثل علم الوراثة المدرسي (الكلاسيكي) وعلم الوراثة الخلوي وعلم

الوراثة الجزيئي وعلم وراثة الجماعات وعلم الوراثة الحيوي الكيميائي وعلم الوراثة السريري وعلم الوراثة التطوري وعلم الجينوم والاستشارة الوراثية.

• علم الوراثة السلوكي Behavioural genetics:

هو حقل من علم الوراثة يدرس دور العوامل الوراثية في أنماط سلوك الحيوانات بما فيها الإنسان.

• علم الوراثة البيئي Ecological genetics:

فرع من علم الوراثة يدرس جماعات الكائنات الحية طبيعياً من الناحية الوراثية (ضمن بيئتها الطبيعية، وليس في المختبر أو في ظروف خاصة مضبوطة)، ويدرس أيضاً دور الجينات في تكيفات هذه الجماعات مع التغييرات البيئية المحيطة.

• علم الوراثة الميكروبي Microbial genetics:

هو فرع من علم الوراثة يختص بدراسة الجينات والتوريث والتعبير الجيني في الكائنات المجهرية (المكروية)، مثل البكتريا Bacteria والعتائق Archaea والفيروسات Viruses وبعض الأوالي Protozoa والفطور Fungi.

• علم الأوبئة الجيني Genetic epidemiology:

هو فرع من علم الأوبئة، يهتم بدراسة دور العوامل الجينية وتآثرها مع العوامل البيئية في تحديد الصحة والمرض في العائلات والجماعات. ويعتمد علم الأوبئة الجيني اعتماداً كبيراً على تحاليل إحصائية وكمية في تحديد دور العوامل الجينية في حالة الصحة والمرض في المجتمعات الكبيرة.

• علم الوراثة الكمي Quantitative genetics:

هو فرع من علم الوراثة يدرس الصفات المقيسة المتواصلة continual (كالطول والوزن) وآليات توريثها وتعبيرها. يمكن أن يُعَدَّ امتداداً للوراثة المندلية البسيطة من حيث إن التأثيرات المشتركة لجين أو أكثر مع العوامل البيئية (سواء داخل الجسد أم خارجه) تعطي التوزع المتواصل لقيم النمط الظاهري (قيم الصفات المتواصلة).

• علم الوراثة الإحصائي Statistical genetics:

يهتم بتطوير الطرائق الإحصائية وتطبيقها في رسم استنتاجات مهمة من بيانات جينية متاحة. تطور هذا الفرع بالتعاون الوطيد بين علماء الوراثة وعلماء البيولوجيا الجزيئية والأطباء السريريين وعلماء المعلوماتية الحيوية. وعلم الوراثة الإحصائي على صلة وثيقة بعلم وراثة الجماعات وعلم الأوبئة الجيني وعلم الوراثة الكمي.

• الهندسة الجينية Genetic engineering:

مصطلح عام وشامل يغطي كل التقنيات المخبرية والصناعية التي تستخدم لتغيير الآلة الجينية لكائنات حية بحيث تستطيع هذه الكائنات إنتاج محصول متزايد من مركب معين موجود بالأصل في المخزون الحيوي لهذه الكائنات، أو تركيب مركب جديدٍ كلياً غير موجودٍ في مخزونها الحيوي. وغالباً ما تضم الهندسة الجينية تقنيات تتلاعب بالجينات بطرق تتخطى عملية التكاثر الجنسي الطبيعية أو التكاثر اللاجنسي المعروف. يتم في البداية عزل الدنا المرغوب وتضخيمه بوساطة الاستنساخ (التنسيل) الجزيئي molecular cloning، ثم إدخاله في الكائن المضيف (المعدل جينياً)، أو يصطنع الدنا المرغوب بوساطة الـPCR ، مثلاً ثم يتم إدخاله في الكائن المضيف.

• علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics:

من الملاحظ أن الأفراد المصابين بمرض محدد يبدون استجابات مختلفة للدواء المُعطى نفسه، وهنا يأتي دور علم الوراثة الدوائي الذي يهتم بدراسة اختلاف استجابة الأفراد للأدوية نتيجة اختلافات موروثهم الجيني وتفسيره، أو بكلمة أخرى هو دراسة علاقة الاختلافات الجينية الموروثة بالاستجابة الدوائية لدى أفراد البشر أو حيوانات المختبر.

خاتمة:

لا يقف علم الوراثة عند حد معين فهو علم متجدد ومتطور يتداخل كثيراً مع الفروع والمجالات العلمية والطبية الأخرى ولا سيما تلك التي تهتم بصحة الإنسان وتوفير غذائه ومتطلباته، وما يزال هناك الكثير عن الجينوم ليتم اكتشافه. وما ذُكر هنا هو نبذة مختصرة عن علم الوراثة وأهم فروعه، ويمكن للدارس الرجوع إلى المراجع المختصة للاستزادة.

مفاهيم أساسية في علم الوراثة

غالية أبو الشامات

أولاً - الحمض النووي Nucleic acid

جزيء بيولوجي مكون من سلسلة من النكليوتيدات يُرمَّز قسم منه (يسمى الجينات) المعلومات الوراثية الموجودة على شكل شيفرة (راموز code)؛ تبنى على أساسه بروتينات الجسم التي تمنحه مظاهره البنيوية والشكلية.

١ - الحمض النووي المنقوص الأكسجين (الدنا) Deoxyribonucleic Acid , DNA:

يُعَدُّ جزيء الدنا المادة الوراثية في جميع الكائنات الحيّة (عدا بعض الكائنات كالفيروسات) ومخزناً للمعلومات الوراثية الضرورية لبناء عضوية من نوع أبويها؛ وهو المُسَلَّمة المركزية في الوراثة central dogma، فوظيفته تخزين المعلومات الوراثية وتمريرها من جيل إلى آخر ومن خلية إلى أخرى بوساطة عمليات ثلاث هي: التضاعف duplication والنسخ transcription والترجمة translation.

- بنية الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين، الدنا DNA

الوحدة الأساسية في تركيب جزيء الـ DNA هي النكليوتيد منقوص الأكسجين، المكوّن من اجتماع سكر الريبوز المنقوص الأكسجين ومجموعة فوسفات وأساس آزوتي. وهناك أربعة أنماط رئيسة من الأسس الآزوتية: الأدينين (A) adenine والغوانين (G) guanine والتايمين (T) thymine والسيتوزين (C) cytosine (الشكل ١). يتكون جزيء الدنا من طاقين two strands يلتحم أحدهما بالآخر بوساطة الأسس الآزوتية بالنواتين ويرتبط التايمين بالسيتوزين.

٢ - الحمض الريبي النووي (الرنا) Ribonucleic acid, RNA

يوجد الرنا RNA في معظم الكائنات الحيّة بشكل سلسلة مفردة خطية، وهو جزيء متعدد النكليوتيد مع عمود فقري مكون من تتالي جزيئات من سكر الريبوز والفوسفات. ترتبط مجموعة الفوسفات بذرة الكربون ٥َ من سكر الريبوز للنكليوتيد الأول وبذرة الكربون ٣َ من سكر الريبوز من النكليوتيد المجاور (الشكل ٢). والاختلاف الرئيس بين جُزَيء الـ DNA وجزيء الـ RNA هو في جزيء السكر الذي يكون في الرنا سكر الريبوز، في حين يكون في الدنا ريبوز منقوص الأكسجين؛ إذ تغيب ذرة الأكسجين من الكربون رقم ٢. كما أن الأسس الآزوتية في جزيء الدنا تتألف من الأدينين والتايمين والغوانين والسيتوزين، أما في الرنا فهناك اليوراسيل عوضاً من التايمين الذي يختلف عنه بوجود زمرة متيل (الشكل ٣).

- الأنماط الرئيسة للرنا RNA:

ثمة أنماط مختلفة وعديدة من الرنا التي تؤدي وظائف متنوعة في الخلية، ويمكن تصنيف هذه الأنماط ضمن

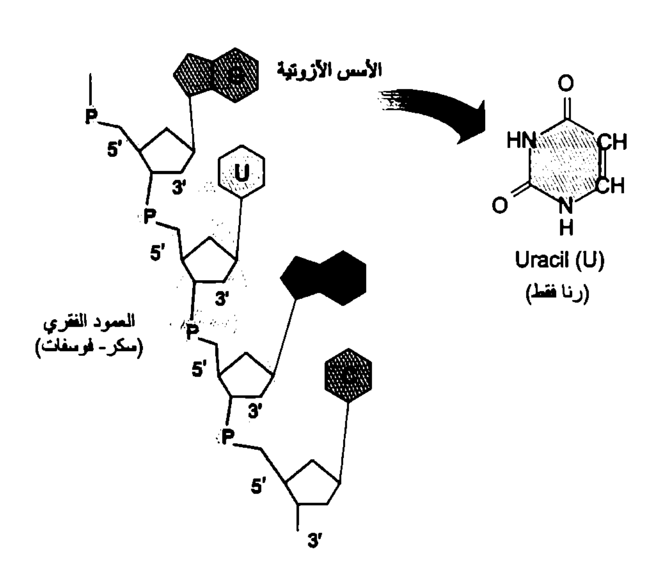
هيكل بيريميدين

السيتوزين — التايمين

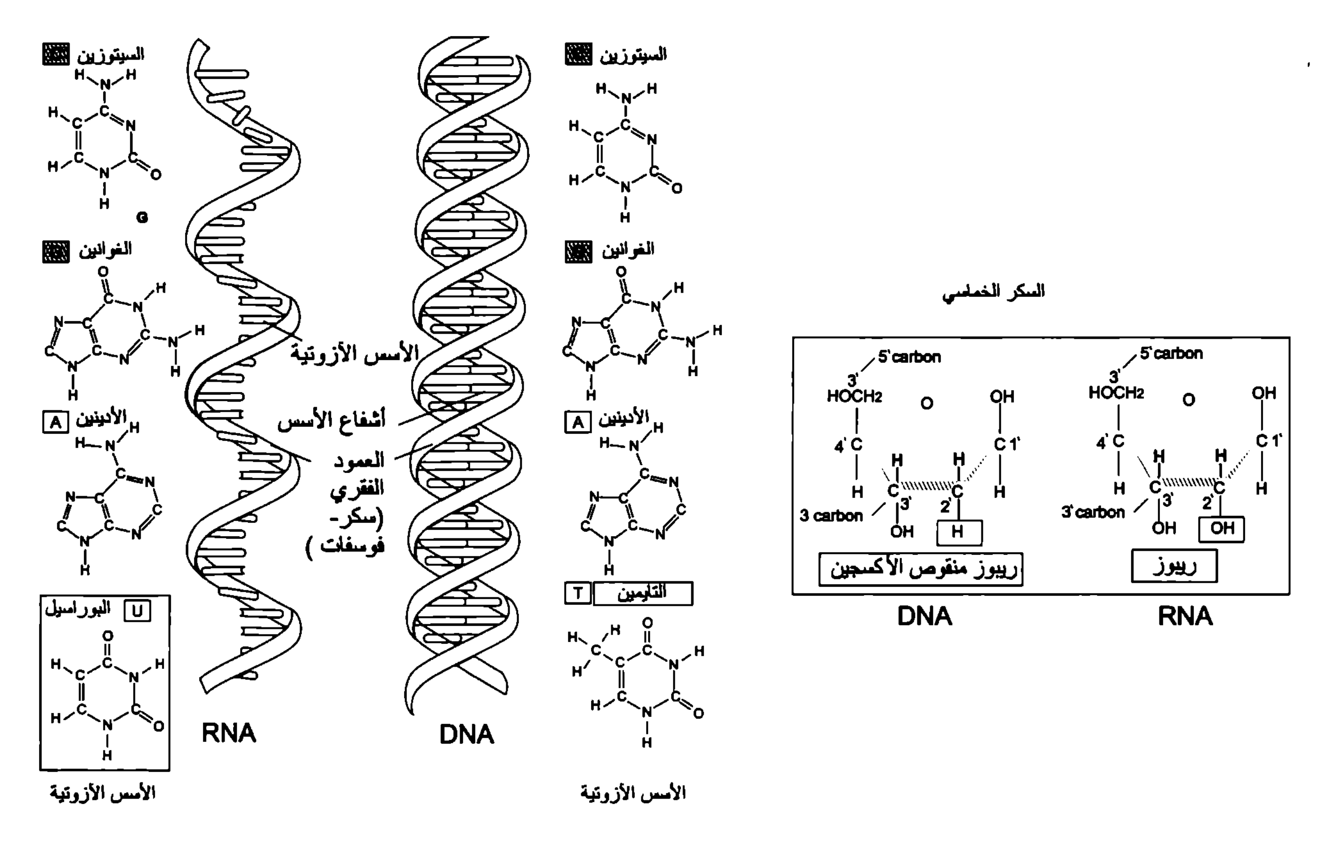
هيكل البيورين

الأدينين — الغوانين

الشكل (١) البنية الكيميائية للأسس الآزوتية الأربعة في جزيء الـ DNA



الشكل (٢) البنية الكيميائية لجزيء الـ RNA



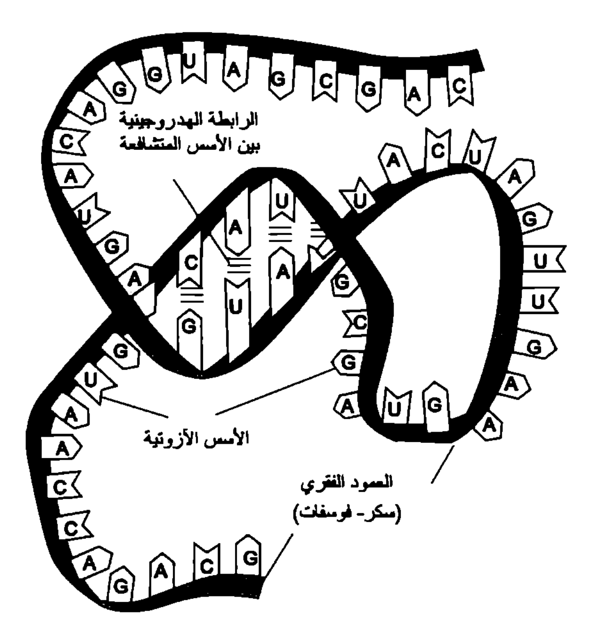
الشكل (٣) مخطط يوضح الفروق الرئيسة بين الحمضين الريبيين النوويين DNA وRNA

مجموعات رئيسة هي:

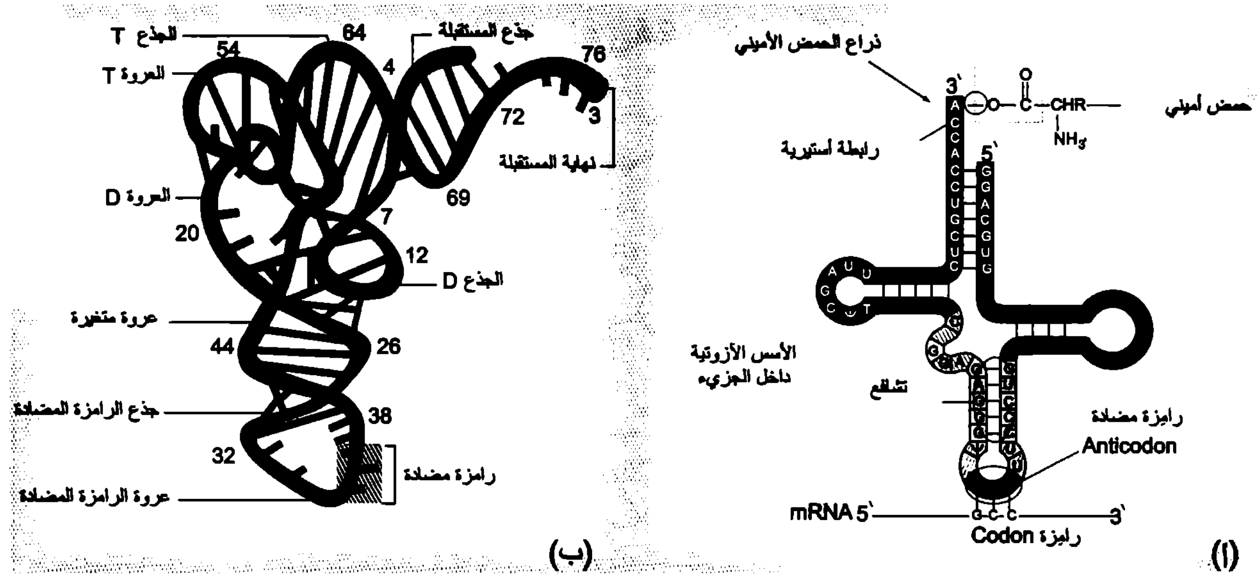
أ- الرنا RNA بوصفه مادة وراثية: تتميز أنواع معينة من الفيروسات بأن مادتها الوراثية هي من الرنا، مثل فيروس التهاب الكبد C وفيروس الإيدز HIV. وقد تكون سلسلة الرنا بشكل أحادي الطاق single-stranded, ssRNA كفيروس الحصبة الألمانية Rubella virus أو بشكل ثنائي الطاق double-stranded, dsRNA مثل الفيروسات العَجَلية rotavirus التي تسبب التهاب الأمعاء الحاد في البشر.

ب- الرنا المرسال (Messenger RNA, mRNA): تتمثل الوظيفة الرئيسة للرنا المرسال بنقل الشيفرة الوراثية اللازمة لتركيب البروتين من النواة إلى الجسيمات الريبية، وهي مواقع تركيب البروتين في السيتوبلازما، حيث تتم ترجمتها إلى تتالٍ معين من الحموض الأمينية حين تركيب البروتين (الشكل ٤). يؤلف هذا النمط من الرنا قرابة ٥٪ أو أقل من الكمية الإجمالية للرنا الموجودة في الخلية، ويُعدّ هذا الجزيء غير مستقر أو غير ثابت استقلابياً.

ج- الرنا النقال Transfer RNA, tRNA: يؤلف قرابة ١٥٪ من كمية الرنا في الخلايا، يتألف من سلسلة أحادية واحدة طويلة، مؤلفة من قرابة ٧٥ نكليوتيداً، ونظراً لتشافع الأسس الأزوتية فيما بينها فإن الجزيء يلتف ليأخذ بنية تشبه هيئة ورقة نبات البرسيم التي تشتمل على عُرا ومناطق حلزونية مزدوجة ترتبط بالرابطة الهدروجينية، كما يملك الرنا



الشكل (٤) بنية جزيء الـ RNA المرسال: لجزيء الـ RNA بنية أحادية السلسلة تتألف أسسه من A,G,C,U يمكن ان تنثني وتتشافع الأسس المتقابلة مشكلةً بنية ثانوية تشبه عرى دبوس الشعر

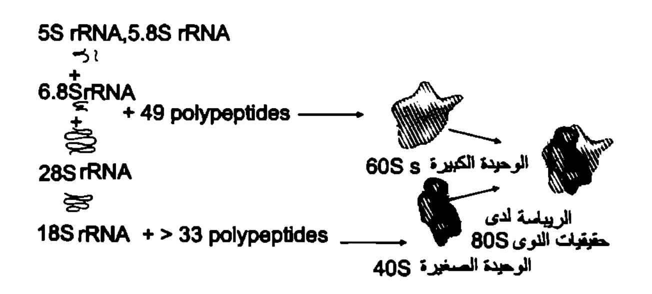


الشكل (٥) A: بنية جزيء الـ tRNA الناقل

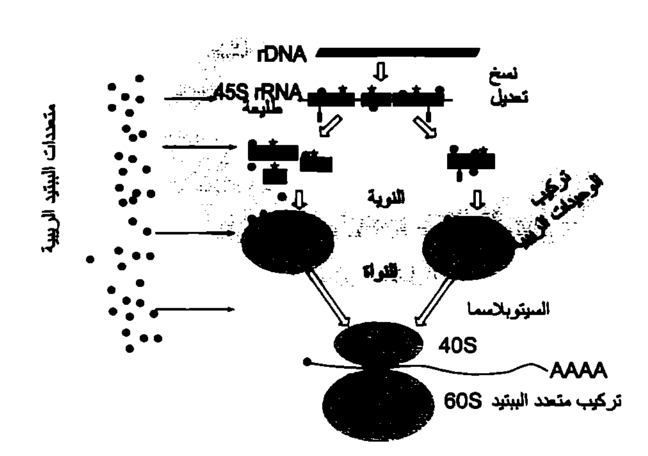
النقال مواقع وظيفية مهمة (الشكل ٥). لهذا النمط من الرنا شأن في أثناء عملية الترجمة؛ إذ يُعَدُّ عامل نقل واصطفاء للحموض الأمينية فهو يقوم بقراءة الكودون codon (الرامزة) على جزيء الرنا المرسال mRNA؛ ويحمل الأحماض الأمينية الموافقة التي ستدرج في البروتين المتشكل. وتجدر الإشارة إلى أن نسخ جزيئات الرنا النقال يتم ابتداءً من التسلسلات المرمزة إليها على جزيء الدنا بوساطة إنزيم بُوليميراز الرنا III (RNA polymerase III).

د - الرنا الريباسي (Ribosomal RNA, rRNA): يؤلف قرابة ٨٠٪ من كمية الرنا الموجودة في الخلية. وثمة أنواع مختلفة من جزيئات الرنا الريباسي rRNA يشار إليها عادة وفق مُعامل الترسيب الخاص بها الذي يدعى وحدة سفيدبرغ Svedberg، ويرمز إليها بـ (S). وترتبط هذه الجزيئات بعديدات ببتيد محددة لتشكيل وُحيدات الجسيمات الريبية؛ ففي الخلايا حقيقيات النوى تكون الجسيمات الريبية مؤلفة من أربعة أنماط مختلفة من الرنا الريباسي rRNA وقرابة ٨٠ نوعاً من عديدات الببتيد، ويتم نسخ معظم جزيئات الرنا الريباسي في النوية بوساطة إنزيم RNA polymerase I؛ كما توجد مئات النسخ من التسلسلات المرمزة إلى جزيئات الرنا الريباسي موزعة ضمن الجينوم (الشكل ٦) و (الشكل ٧). لجزيئات الرنا الريباسي أدوار مهمة في الخلية حيث تشكل جزءاً رئيساً من بنية الجسيمات الريبية، كما لها شأن تحفيزي بتشكيل الرابطة الببتيدية بين الأحماض الأمينية.

هـ - الرنا النووي الصغير (Small nuclear RNA, (snRNA، يُعدّ الرنا النووي الصغير أحد صنوف جزيئات الرنا في



الشكل (٦) مخطط يوضح تركيب الجسيم الريبي في الكائنات حقيقيات النوى



الشكل (٧) شكل تخطيطي يوضح مراحل تركيب الجسيمات الريبية في حقيقيات النوى

الخلية. يبلغ الطول التقريبي لهذا الرنا قرابة ١٥٠ نكليوتيداً، ويتميز بوفرة وجود اليوراسيل؛ لذلك يُعرف أيضاً بـ U-RNA. وهناك عدة مئات مختلفة من هذه الجزيئات وتشاهد ضمن نقاط التضفير (splicing speckles) في نوى الخلايا

حقيقيات النوى حصراً حيث لها شأن مهم في أثناء عملية قطع الإنترونات وتشكيل الرنا المرسال messenger RNA الناضج.

كما توجد أنماط أخرى من جزيئات الرنا النووي الصغير في الخلية مثل الرنا المكروي miRNAs والرنا التداخلي الصغري (Small interfering RNA) siRNAs التي لا يتجاوز طولها ٢٠-٢٥ شفعاً من الأسس، وتعمل على تنظيم التعبير الجيني والدفاع عن الجينوم من الأحماض النووية الغازية. وتعدّ هذه الجزيئات مصدر اهتمام الباحثين في الآونة الأخيرة؛ ولا سيما فيما يختص بفهم مسببات المرض والعلاج.

ثانياً - الجين Gene

الجين بالتعريف هو الوحدة الوظيفية والفيزيائية الأساسية للمعلومات الوراثية؛ وهو قطعة من الدنا مؤلفة من تسلسل النكليوتيدات؛ تحوي الشيفرة الوراثية genetic code المحددة لاصطناع البروتين أو نسخ جزيء الرنا دون الترجمة إلى بروتين. استخدم العالِم Johannsen مصطلح الجين أول مرة عام ١٩٠٩. والجينات وفق المفهوم المدرسي (الكلاسيكي) تحتل مكاناً محدداً على الصبغي يدعى «موضع» locus، وهي مسؤولة عن الترميز encoding إلى نمط ظاهري محدد phenotype. يحمل الصبغي الواحد العديد من الجينات، ويؤدي تغير تسلسل الجين إلى تغير الصفة أو النمط الظاهري الذي ترمز إليه. ولكل جين اليلانalleles . وتورث الجينات من الآباء إلى الأبناء، ويُعدّ الجين وحدة انتقال transmission وانفصال segregation من خلال عملية الانقسام المنصف mitosis والتعابر crossing over، كما قد تتعرض الجينات للتطفير mutation تحت تأثير عوامل وظروف محددة.

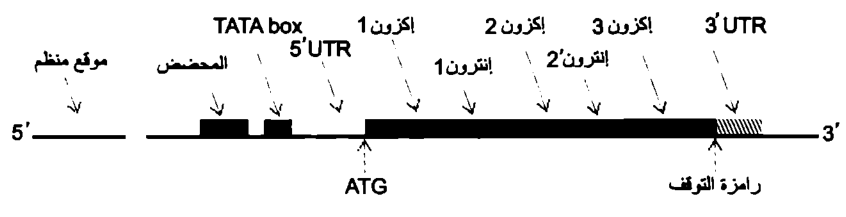
يمكن تمييز نوعين من الجينات: جينات بنيوية :structural تنتسخ إلى جزيئات رنا مرسالmRNA ؛ تُترجم لاحقاً إلى عديد ببتيد مثل الجين المرمز إلى إنزيم محدد أو بروتين بنيوي ما. وجينات لا بنيوية :Nonstructural وهي التي تنتسخ إلى أحماض رنوية لا تترجم إلى عديد ببتيد كالجينات المرمزة إلى الرنا الريباسي rRNA والرنا النقال tRNA.

١- بنية الجين

أ- بنية الجين في الكائنات حقيقيات النوى

تتميز الجينات في حقيقيات النوى بوجود مناطق مرمِّزة تدعى إكزونات exons تتخللها مناطق غير مرمِّزة تدعى إنترونات introns. يُقرأ الجين بالاتجاه 5َ← 3َ حين نسخ الرنا المرسال mRNA. ترمز كل ثلاثة نكليوتيدات إلى حمض أميني محدد، وتدعى الرامزة الوراثية codon. تلاحظ روامز محددة توافق بداية التسلسل المرمِّز؛ إذ تبدأ معظم السلاسل الببتيدية في حقيقيات النوى بالحمض الأميني الميتيونين methionine, MET؛ لذا فإن الرامزة المشفرة للميتيونين - وهي الـ ATG - تشكل بداية التسلسل المرمز إلى أي بروتين، وتدعى رامزة البدء start codon. والإكزون الأخير من التسلسل المرمز بروامز يدعى رامزة التوقف stop codons، أو الرامزة عديمة المعنى nonsense codons؛ ذلك لأنها لا ترمز إلى أي حمض أميني؛ وهي: TGA /TAA / TAG. ويدعى التسلسل النكليوتيدي المكون من رامزة البداية ورامزة النهاية أو التوقف الذي يحصر سلسلة طويلة من الروامز الثلاثية إطار القراءة المفتوح (open reading frame, ORF). يقع قبل التسلسل المرمز لأول حمض أميني، وبعد نهاية التسلسل المرمز من الجين في الاتجاهين ٥ص و٣ص تسلسل من النكليوتيدات يدعى المنطقة غير المترجمة (untranslated region, (UTR. تتميز هذه المنطقة بأنها تُنسخ لكنها لا تترجم إلى حموض أمينية، فالترجمة تبدأ من رامز البداية وتنتهي عند رامز التوقف فقط. تمتلك جميع الجينات مواقع تنظيمية (Cis-acting elements عناصر مقرونة) تسهم في تنظيم عملية التعبير الجيني. تتعرفها العناصر المشاركة في عملية النسخ Transcription factors. ومن المواقع المنظمة:

المُحضِّض أو المِعْزاز promoter: هو تسلسل من الأسس يتوضع بالقرب من نقطة بداية النسخ بالاتجاه ٥، يرتبط به إنزيم بوليميراز الرنا II وعناصر الانتساخ الأخرى من أجل استهلال عملية نسخ الرنا المرسال mRNA، غالباً ما يتميز المحضض بوجود تسلسلات مميزة ضمنه هي: -TATA box، أو CG box أو CAAT box (الشكل ٨).



الشكل (٨) رسم توضيحي لبنية الجين في الكائنات حقيقيات النوى

تُعدّ منطقة المحضض ذات أهمية كبيرة في تنظيم التعبير عن أي جين، وتستخدم وتختار بعناية في الهندسة الوراثية وإنتاج الكائنات المعدّلة وراثياً لضمان تعبير هذا الكائن عن الصفة المرغوبة.

من المناطق التنظيميّة أيضاً المعزِّز :Enhancers وهو تسلسل قصير من الأسس قرابة (20-30 bp)؛ يبعد عن المحضض آلاف الأسس، ترتبط به عوامل انتساخ محددة وتهيِّئ لتوضع معقد الانتساخ المفعل على المحضض. تكون أغلب المعزِّزات نشطة في أنماط خلوية محددة فقط، ولها شأن رئيس في تنظيم التعبير الجيني التفاضلي، مما يجعل التعبير الجيني منظماً على نحو دقيق وفقاً للزمان والمكان (وفق النمط الخلوي - مرحلة النمو).

ب- بنية الجين في بدائيات النوى procaryote

تختلف بنية الجين في الكائنات بدائيات النوى عنها في حقيقيات النوى، إذ تكون الجينات مجتمعة على شكل أوبيرونات (مَشَاغل) operons. والأوبيرون: هو وحدة وظيفية من صبغي الجرثوم، يتألف من مجموعة من الجينات التي تكون مسؤولة عن الترميز إلى الإنزيمات اللازمة لتوفير خط استقلابي محدد؛ أو إلى مجموعة من البروتينات المترافقة. يشتمل الأوبيرون على مُحضِّض (مكان ارتباط إنزيم بوليميراز الرنا)، ومُشَغِّل operator يمثل مكان ارتباط البروتين الكابح. ويتم التحكم بعملية التعبير الجيني بوساطة جين يقع خارج الأوبيرون يدعى الجين المنظم regulatory gene يقوم بالترميز إلى بروتين يدعى البروتين الكابح repressor protein. يرتبط هذا البروتين بالمُشغَل، ومن ثم يمنع عمل المحضض؛ أي يوقف عملية النسخ، وبذلك يتم التحكم بآلية عمل الأوبيرون وتعبيره (المَشَغَل) (الشكل ٩). ومن أبرز الأمثلة عن الأوبيرونات «أوبيرون» اللاكتوز الذي يُعدّ مثالاً جيداً على مقدرة الجراثيم على تنظيم عملية الاستقلاب بحسب الظروف البيئية المحيطة.

٢- النمط الجيني Genotype:

يشير هذا المصطلح الوراثي إلى التركيبة الجينية التي أنتجت صفة في الكائن الحي. يتكون النمط الجيني من أليلين لكل صفة؛ لكن قد تحتاج الصفة (النمط الظاهري) إلى تدخل أكثر من جين.

٣- النمط الظاهري Phenotype:

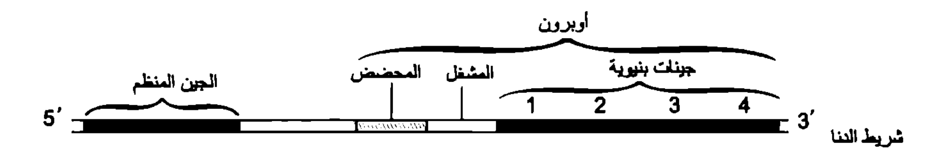
من الأمثلة على الأنماط الظاهرية: الطول ولون الشعر ولون العيون، كما تشمل الأنماط الظاهرية أيضاً الخصائص التي يمكن ملاحظتها وقياسها في المختبر؛ مثل مستويات الهرمونات أو تركيز بعض الإنزيمات في الجسم.

٤- الخلّة Trait:

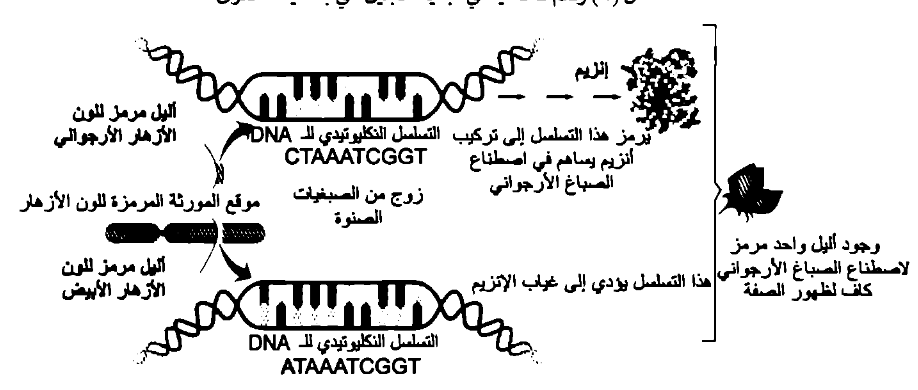
تُعرف الخلة بأنها الصفة التي تعود إلى فرد معين، وهي سمة محددة وراثياً. فالنمط الظاهري لأي فرد هو سمةٌ مميزة ملحوظة لديه مثل لون العيون أو فصيلة الدم. ويتم تحديد بعض الصفات من النمط الجيني.

٥- الأليل Allele:

الأليل هو نسخة بديلة للجين. ولكل جين أليلان في الفرد الواحد، يقعان في الموضع الجيني (genetic locus) ذاته على



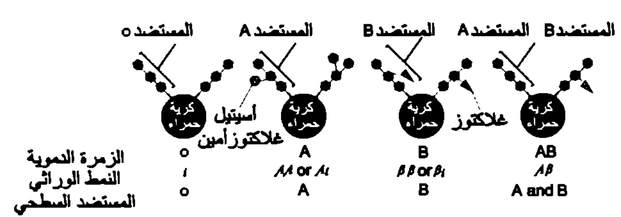
الشكل (٩) رسم تخطيطي لبنية الجين في بدائيات النوى



الشكل (١٠) رسم توضيحي يشرح مفهوم الأليل.

الصبغي. يمثل كل زوج من الألائل النمط الجيني لجين محدد، وتسهم الألائل في إظهار النمط الظاهري للكائن الحيّ (الشكل ١٠).

وتُعرف الأنماط الجينيّة بأنها متماثلة الألائل homozygote إذا وجد أليلان متماثلان في الموقع الجيني ذاته، في حين تكون الأنماط الجينيّة متخالفة الألائل heterozygote إذا اختلف أليلا الموقع الجيني الواحد. وقد تكون الأليلات متنحية recessive أو سائدة dominant. وتسمية الأليل بأنه سائد لا يكون بسبب قهره للأليل المقابل له؛ فليس ثمة سيادة أليل على الأليل المقابل له، كما أن تصنيف الجينات المتقابلة جينات سائدة أو متنحية يعتمد كلياً على وظيفة منتج الجين أو طريقة تأثيره (الشكل ١١).



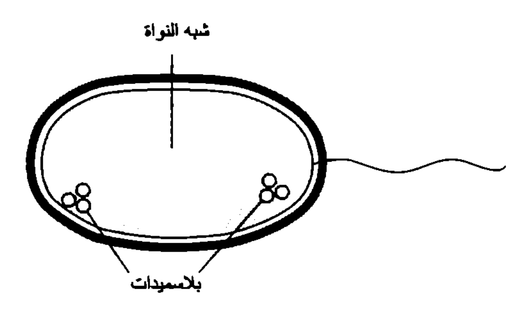
الشكل (١١) تحديد الزمر الدموية ABO لدى الإنسان بواسطة الأليلات المتعددة

ثالثاً- المجين Genome:

المجين أو الجينوم هو المجموع الوراثي الكلي للكائن الحيّ؛ أي مجموع الدنا DNA الكلي الموجود في خلية محددة أو في الفرد، ويشمل الصبغيات ودنا DNA المتقدرات، وكذلك دنا الصانعات الخضراء في الخلايا النباتية.

أ- المجين في بدائيات النوى procaryote:

تُظهر الكائنات بدائيات النوى تنوعاً كبيراً في تنظيم المجين لديها؛ فيكون المجين في بعضها مؤلفاً من صبغي وحيد حلقي مؤلف من دنا عارٍ يرتبط به عدد قليل نسبياً من البروتينات؛ إضافة إلى حلقات صغيرة مضاعفة السلسلة من الدنا DNA بطول عدة آلاف زوج من الأسس تدعى البلازميدات Plasmids (الشكل ١٢). تتضاعف البلازميدات



الشكل (١٢) تنظيم المجين في أحد الجراثيم عصوية الشكل.

على نحو مستقل عن تضاعف الصبغي الحلقي، وهي غير أساسية لحياة الجرثوم وتكاثره، بيد أنها تمنح الجرثوم صفات إضافية مثل مقاومة المضادات الحيوية. ولها على العموم أهمية تطبيقية كبيرة بسبب امتلاكها جينات مهمة، وتستعمل نواقل في مجال الهندسة الوراثية.

ولكن المجين يكون لبعض الكائنات بدائيات النوى الأخرى أكثر تعقيداً، فمثلاً يتألف مجين الجرثوم Borrelia burgdorferi B31 المسبب لداء لايم Lyme disease من صبغي خيطي linear chromosome بطول ٩١١ kb ويحمل ٨٥٣ جيناً؛ فضلاً عن ١٧ أو ١٨ من جزيئات الـ DNA الحلقية والخيطيّة بطول إجمالي ٥٣٣ kb وقرابة ٤٣٠ جيناً. وتجدر الإشارة إلى أنّ المجين متعدد الأجزاء Multipartite genomes أصبح معروفاً في العديد من الأنواع الأخرى من الجراثيم والعتائق archaea.

ب - المجين في حقيقيات النوى:

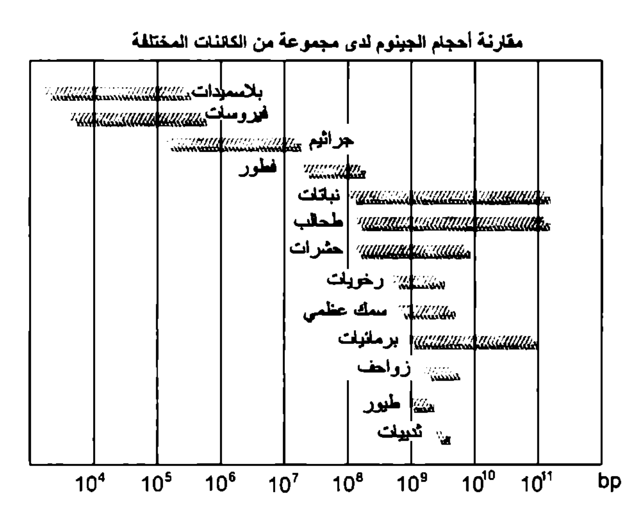
يتألف الجزء الأكبر من مجين الكائنات حقيقيات النوى من المجين النووي؛ وهو مجمل الصبغيات داخل نواة الخلية؛ فضلاً عن جزء أصغر بكثير يقع في المتقدرات وفي الصانعات الخضراء في الخلايا النباتية والمكون من حلقات ثنائية الطاق من الدنا.

هناك مفارقات ملحوظة في مجين الكائنات حقيقيات النوى، فلسنوات عدة أنتج عدم وجود علاقة دقيقة بين درجة تطور الكائن الحيّ ودرجة تعقيده وبين حجم مجينه مفارقة أو ما يشبه اللغز بالنسبة إلى العلماء؛ إذ يختلف حجم المجين في الكائنات الحيّة (الشكل ١٣)، ويراوح بين ١٠-١٠٠,٠٠٠ Mb؛ فمثلاً يبلغ حجم مجين الإنسان ٣,٤ × ١٠^٩ bp؛ في حين يبلغ حجم مجين نبات البصل Allium cepa ١,٥ × ١٠^١٠ bp ومجين المتحول Amoeba dubia ٦,٨ × ١٠^١١ bp. ومن الملاحظ أيضاً أنّ درجة تعقيد الكائن الحيّ لا ترتبط بعدد الجينات التي يملكها؛ فمجين الخميرة S.Cerevisiae مثلاً البالغ (١٢ Mb) يؤلف ٠,٠٠٤ من حجم مجين الإنسان، ومن ثم من المتوقع أن تملك الخميرة قرابة ١٤٠ جيناً ولكنها في الحقيقة تملك ٥٨٠٠ جين، وقد نسب العلماء السبب إلى المسافات بين الجينات؛ إذ تكتظ الجينات بعضها بالقرب من بعض في الكائنات الأقل تعقيداً (الشكل ١٤). بالمقابل لا يرتبط عدد الصبغيات لدى الفرد بسماته البيولوجية ودرجة تطوره؛ فمثلاً تمتلك الخميرة آنفة الذكر ١٦ صبغياً؛ في حين تمتلك ذبابة الفاكهة ٨ صبغيات، أما الإنسان فيمتلك ٤٦ صبغياً؛ في حين تمتلك الأسماك الذهبية ٩٤ صبغياً. ولوحظ عدم

وجود ارتباط بين عدد الصبغيات وحجم المجين؛ فمثلاً تمتلك بعض أنواع السلمندر مجيناً أكبر بثلاثين مرة من حجم مجين الإنسان لكنها موزعة على نصف عدد صبغيات الإنسان. إنّ هذه المفارقات والمقارنات بين مجين الكائنات الحيّة هي محط اهتمام الباحثين الذين لم يتوصلوا إلى حلها حتى الآن.

ج- المجين في الإنسان

يتألف مجين الإنسان كما في باقي الكائنات حقيقيات النوى من المجين النووي والمجين المتقدري (الشكل ١٥). ويتكون مجين المتقدرات من حلقة واحدة أو عدة حلقات صغيرة من الدنا (١٦,٥ kb) يملك كل منها (٣٧) جيناً مرمزاً (٢٤) منها ترمز إلى اصطناع جزيئات من الرنا النقال mt rRNA والرنا الريباسي mt tRNA و (١٣) إلى اصطناع بروتينات المعقدات التنفسية respiratory complex وإنزيمات الفسفتة التأكسدية.



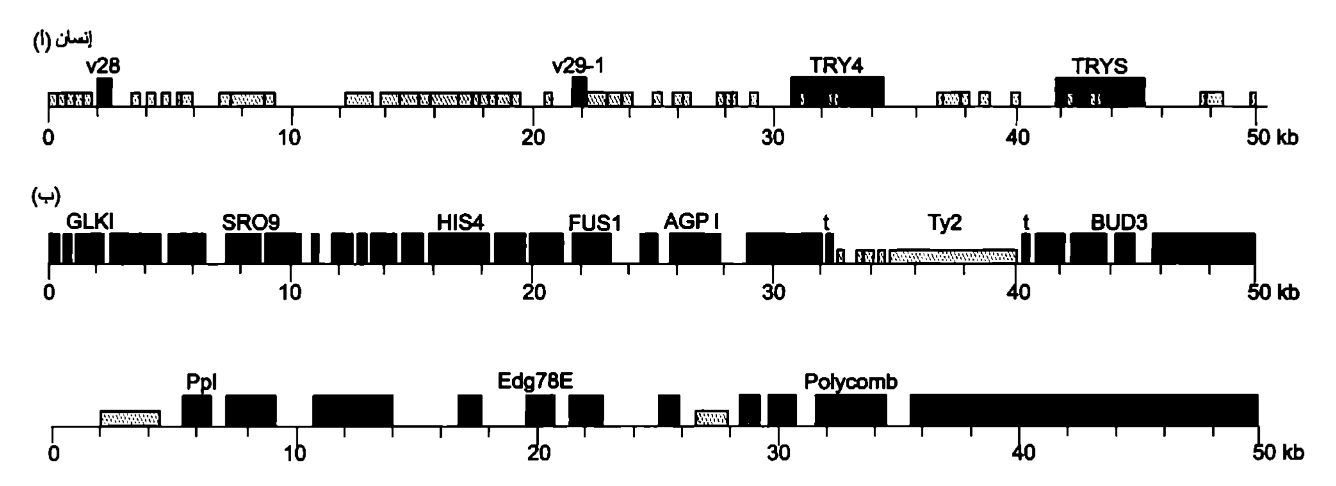
الشكل (١٣) شكل بياني يوضح الفروق بين أحجام المجين في الكائنات الحية المختلفة.

يتميز المجين المتقدري بأن ٩٣٪ منه مرمَز؛ وبعدم وجود إنترونات؛ ويكون نمط توريثه أمومياً Maternal inheritance.

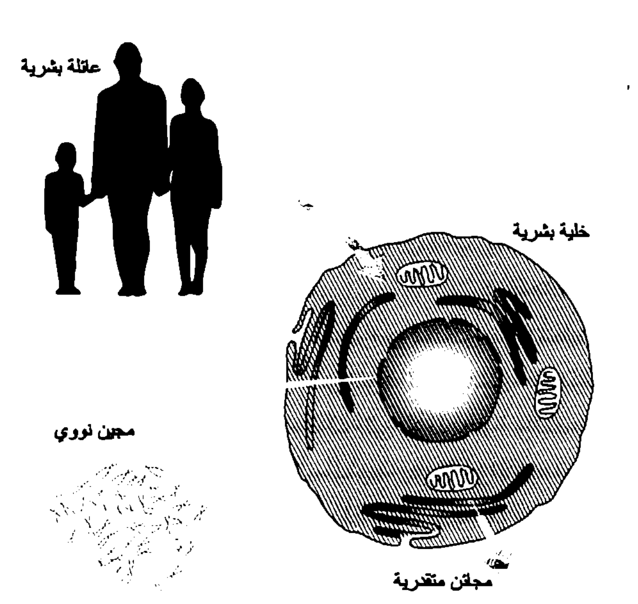
أما المجين النووي في الإنسان فيتكون من صبغيات خيطية، وهي ٢٢ شفعاً من الصبغيات الجسدية somatic وزوجاً من الصبغيات الجنسية تحمل قرابة ٢٠ إلى ٣٠ ألفاً من الجينات المرمزة وعناصر تحكم وراثية؛ منها نحو ٦ آلاف جين ترمز إلى اصطناع أنواع مختلفة من جزيئات الرنا RNA.

ومن الملاحظ أن قرابة ١,٥٪ من الدنا النووي فقط يرمز إلى اصطناع بروتين، في حين لا يملك ما تبقى وظيفة ترميزية وتسلسلات فريدة تكرارية؛ فقرابة ٣٪ من جينوم البشر يتألف من تسلسلات دنا تكراري DNA repetitive تختلف فيما بينها في طول التكرار، تُميز منها العناصر التكرارية الترادفيّة Tandemly repetitive والمنتشرة أو المبعثرة Interspersed (الشكل ١٦). ومن التسلسلات الترادفيّة يمكن تمييز سواتل الدنا Satellite DNA التي تحوي السواتل الصغيرة minisatellite والسواتل المكروية microsatellite. تنتشر السواتل المكروية على طول المجين وتستخدم في تتبع توريث الألائل المرضية المرتبطة بها على نحو وثيق، وتُعد واسمات جزيئية في الدراسات الوراثيّة للجماعات. يتركز وجود سواتل الدنا على نحو عام قرب القُسَيمات المَرْكَزيّة centromeres والقُسَيمات الطرفية telomeres، وثمة قرابة عشرة أنواع منها في البشر تستخدم عادة لتحديد البصمة الوراثية للأفراد. ويسبب خلل التكرارات الترادفية بعض الأمراض الوراثية الشهيرة مثل متلازمة الصبغي X الهش Fragile X syndrome ومرض هنتنغتون Huntington's disease.

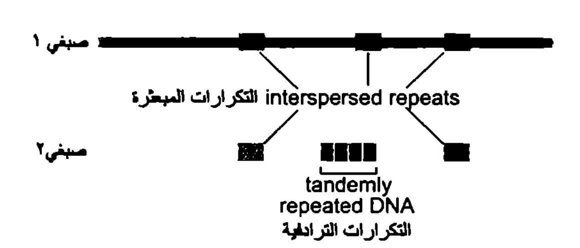
أما العناصر التكرارية المبعثرة فهي منتشرة على نحو عشوائي في جميع أنحاء المجين؛ يبلغ طول الواحد منها بين



الشكل (١٤): رسم توضيحي يوضح الفروق في الكثافة المورثية بين الكائنات الحية



الشكل (١٥) رسم تخطيطي يوضح انماط الجينوم في البشر



الشكل (١٦) شكل تخطيطي يوضح التسلسلات التكرارية الملاحظة في مجين البشر.

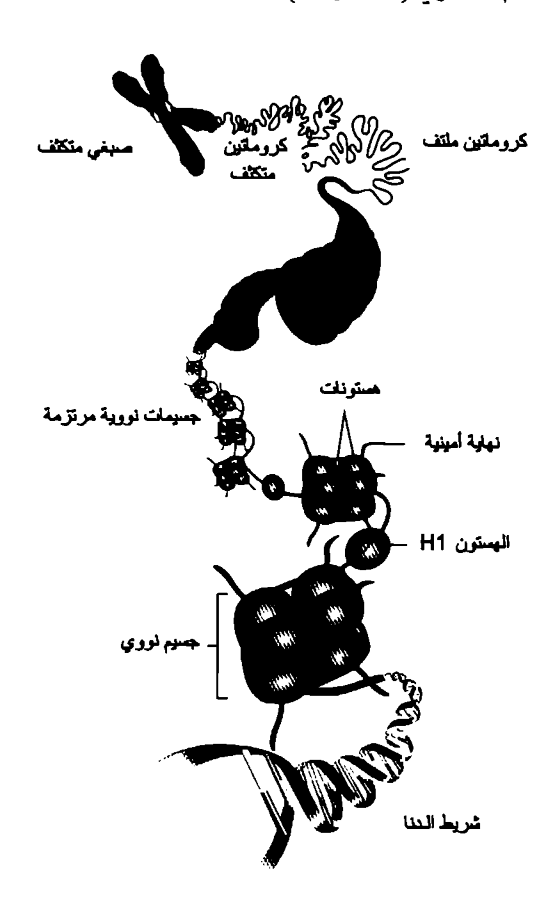
١٠٠-١٠٠٠ bp؛ منها العناصر النووية المبعثرة الطويلة long interspersed nuclear elements, LINES التي يصل الطول التقريبي لها قرابة ٨٠٠ bp وتؤلف نحو ٢٠٪ من المجين. وهناك أيضاً نحو مليون نسخة من التكرارات القصيرة التي تدعى العناصر النووية المبعثرة القصيرة short interspersed nuclear elements, SINES. يعرف منها نوعان Alu (قرابة ٣٠٠ bp) و MIR (قرابة ١٣٠ bp). تستخدم تسلسلات Alu في الطب الشرعي لتحديد الرئيسات، وبالمقابل تميّز تسلسلات MIR الحمض النووي في الثدييات. تُعد التكرارات الطويلة والقصيرة SINES, LINES من العناصر النقولة transposable elements، ويؤدي الخلل في بعضها إلى ظهور مجموعة من الأمراض الوراثيّة مثل الورام العصبي الليفي Neurofibromatosis؛ أو أورام خلية شوان Schwann cell tumors؛ وكذلك عدة أنواع من السرطان؛ بما في ذلك ساركوما أيوينغ Ewing sarcoma؛ وسرطان الثدي؛ وابيضاض الدم النقوي الحاد acute myelogenous leukemia.

تبلغ نسبة اختلاف المجين البشري بين الأفراد ٠,١٪، وعلى الرغم من أن هذه النسبة تبدو صغيرة فإنها مسؤولة عن الكثير من التنوع والاختلافات بين البشر، ويقدر معدل التغيرات بما يقارب ٣٠٢ × ١٠[٦] تغير للمجين الواحد. وتعود أسباب هذا التنوع إلى وجود التسلسلات التكرارية المتنوعة والمنتشرة في المجين؛ وكذلك إلى التعدد الشكلي على مستوى النكليوتيد الواحد single nucleotide polymorphism, SNP.

رابعاً- الصبغي Chromosome:

جاء مصطلح الصبغي أو الكروموزوم chromosome من اليونانيّة، وهو مؤلف من كلمتين هما: chroma وتعني التلون؛ وsoma وتعني الجسد، فالصبغيات هي جُسيمات قابلة للتلوّن الشديد. ويعرّف الصبغي بأنّه جزيء عملاق مفرد يُشكل الدنا DNA الوحدة الأساسية فيه، ويحتوي على الجينات في ترتيب خطي. لذا تُعرّف الصبغيات بأنها نواقل الجينات؛ لأنّها تحمل المعلومات الوراثية لتكوين الإنسان؛ ولهذا تدعى باسم الحقيبة الوراثيّة البشريّة.

يلتف دنا الصبغي حول نوى من البروتينات الهيستونيّة histone ضمن هندسة محددة تبدو بالمجهر على شكل صبغيات متميّزة هندسياً في الطور التالي metaphase من الانقسام الخلوي (الشكل ١٧).



الشكل (١٧) رسم تخطيطي مبسط يوضح البنيّة الدقيقة للصبغي.

تُعَدُّ عملية لف الدنا DNA ورزمه حول الهيستونات في غاية الأهمية؛ وذلك من أجل السماح لجزيء الدنا DNA الطويل جداً (٢ متر) بأن يتناسب مع حجم النواة التي لا يتجاوز قطرها بضعة ميكرونات. يؤدي التفاف جزيء الدنا DNA حول الهيستونات إلى تشكيل خيط الكروماتين بقطر ٣٠ نانومتراً. وتتحول خيوط الكروماتين حينما تدخل الخلية مراحل الانقسام الخلوي إلى عدد من الخيوط المستقلة القصيرة والثخينة المميزة تحت المجهر الضوئي؛ وتعرف عندها باسم الصبغيات.

عدد الصبغيات في الإنسان ٤٦ صبغياً موزعة ضمن أزواج، ويتمثّل كل زوج صبغي بنسختين واحدة جاءت من الأم والأخرى من الأب، بحيث تُمثّل كل مجموعة منها (٢٣ صبغياً) بكتاب يحمل المعلومات الوراثيّة الآتية من الأم والكتاب الآخر يحمل المعلومات الوراثيّة الآتية من الأب، وهذا معنى الصيغة الضعفانية Diploid. كما تُصَنَّف الصبغيّات في صبغيّات جسديّة autosomes مؤلفة من ٢٢ زوجاً من الصبغيات من الرقم ١ إلى الرقم ٢٢ - وهي نفسها في المرأة وفي الرجل- وزوج جنسي يكون XX في المرأة و XY في الرجل.

يتألف صبغي الطور التالي metaphase من شقين متآخيين sister chromatids متطابقين بحملهما المعلومات الوراثيّة نفسها ومرتبطين معاً بالقُسيم المركزي. يقسم القسيم المركزي كل صبغي إلى ذراعين؛ يرمز إلى الذراع العلوية بـ p (مأخوذة من الفرنسيّة petit أي صغير)؛ ويرمز إلى الذراع السفلية بـ q مأخوذة من الكلمة الفرنسية queue؛ أي الذيل.

تدعى الصبغيات التي يقع فيها القسيم المركزي في المنتصف الصبغيات مركزية القسيم المركزي metacentric، ويكون للصبغي ذراعان متساويتان تقريباً. في حين تدعى الصبغيات التي يتوضع فيها القسيم المركزي بالقرب من منتصف الصبغي الصبغيات قرب مركزية القسيم المركزي submetacentric. أما الصبغيات التي يتوضع فيها القسيم المركزي بالقرب من نهاية الصبغي فتدعى طرفية القسيم المركزيacrocentric، وتكون إحدى ذراعي الصبغي فيها قصيرةً جداً.

خامساً- الطفرة Mutation

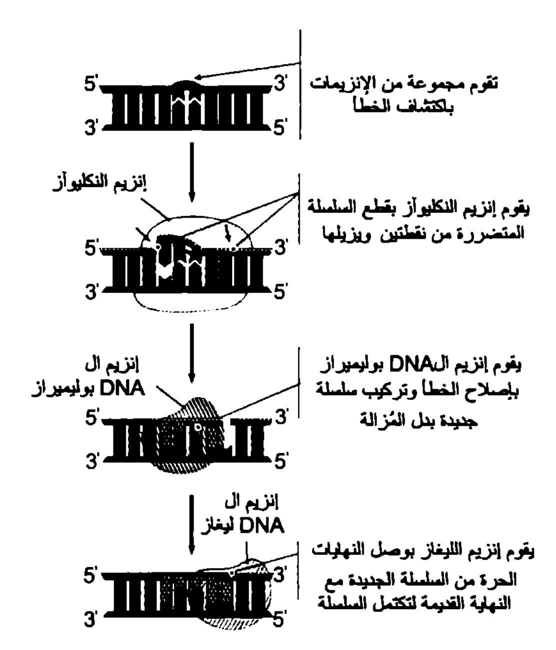
تُعَرَّف الطفرة بأنها تغير في تسلسل أسس مجين الكائن الحيّ، وهو تغير دائم في المادة الوراثية.

قد يحدث هذا التغير في المناطق المرمِّزة إلى تركيب سلسلة ببتيدية، مما يفضي غالباً إلى تعديل أو اضطراب في وظيفة البروتين الناتج، أو يحدث هذا التغير في المناطق غير المرمِّزة إلى تركيب البروتين.

تختلف الطفرات في حجمها، فقد يكون التغير في أساس واحد فقط من الأسس المكونة للدنا DNA، أو يشمل قطعة كبيرة من الدنا.

١ - أسباب حدوث الطفرات:

تحدث الطفرات بسبب التعرض للعوامل المُطَفِّرة (المطفِّرات mutagenic) مثل بعض المواد الكيميائية - كالملونات الصنعية والصباغات التي تضاف إلى الأطعمة - والتدخين والتعرض للأشعة كالأشعة السينية X-ray أو الأشعة فوق البنفسجيةUV light ؛ أو بسبب تأثير العديد من العوامل البيئية الخارجية والداخلية، بيد أنّ أغلب الطفرات تظهر على نحو تلقائي في أثناء عملية تضاعف الدنا. فمن الممكن أن يقوم إنزيم بوليميراز الدنا بارتكاب خطأ ما في أثناء إضافة النكليوتيدات إلى السلسلة المتشكلة (وهذا يحدث بمعدل مرة كل ١٠٠,٠٠٠,٠٠٠ أساس)، غالباً ما يتم إصلاحه بوساطة إنزيمات خاصة تدعى نوكليزات داخليّة endonuclease، ولكن إذا لم يصلح الخطأ فتظهر الطفرات المختلفة (الشكل ١٨).



الشكل (١٨) رسم توضيحي لآلية إصلاح الأخطاء في سلسلة الـ DNA

٢- الطفرات الموروثة والمكتسبة:

تدعى الطفرات التي تورث من أحد الأبوين الطفرات الموروثة، أو طفرات الأعراسgermline mutations بسبب وجودها في أعراس أحد الأبوين وأورثها لأبنائه، ولذلك فإنّ

هذا النمط من الطفرات يصيب جميع خلايا الجسم؛ ويكون موجوداً في أثناء حياة الفرد. أما إذا حدثت طفرة في أثناء تشكل الأعراس؛ أو مباشرة بعد الإلقاح (في البيضة الملقحة) فإن هذه الطفرة تدعى الطفرة الجديدة de novo mutation؛ أي إن الطفل يحمل الطفرة؛ في حين لا يحمل أي من أبويه تلك الطفرة.

وقد تحدث الطفرة في أثناء حياة الفرد وتدعى الطفرة المكتسبة أو الطفرة الجسدية Acquired or somatic mutation، ويجب تذكر أنّ الطفرات المكتسبة التي تظهر في الخلايا الجسدية لا يمكن أن تورث إلى الأبناء، فهي تظهر في الخلايا الجسدية (اللاجنسية) ولا تورث إلى الذرية. أما الطفرات الموروثة فتحدث في أعراس أحد الأبوين فتنتقل لذلك إلى الذرية.

تجدر الإشارة إلى أن الطفرات ليست كلها ضارة بل قد يكون بعضها عديم الأثر مثل الطفرات الصامتة silent mutations حيث لا تسبب الطفرة تغيّراً في الحمض الأميني، ومن ثم لا يحدث أي تغير في البروتين الناتج. وتؤدي بعض الطفرات إلى إنتاج أنماط جديدة من البروتينات من شأنها أن تعطي ميزة البقاء على قيد الحياة للكائنات التي تملكها؛ فيكون لها لذلك تأثير مفيد في الكائن حاملها، من أمثلتها طفرة إزاحة الإطار التي لوحظت في أحد أنواع الجراثيم التي تدعى جراثيم النايلون Nylon Bacteria التي تعيش في مكب النفايات؛ إذ أدت هذه الطفرة إلى إنتاج إنزيم nylonase قادر على حلمهة جزيئات النايلون من النفايات والحصول منها على مصدر جديد للطاقة لإبقائها على قيد الحياة.

سادساً - المتلازمة Syndrome:

تُحدث معظم الطفرات في الجينات أو الشذوذات في الصبغيات اضطراباً على مستوى البروتينات المتشكلة، التي قد تفقد وظيفتها أو تُركّب بأعداد كبيرة؛ مما يؤثر في نمو الفرد ويفضي إلى ظهور ما يدعى المتلازمة الوراثيّة genetic syndrome.

يمكن تعريف المتلازمة بأنها مجموعة من الأعراض والسِمات stigma التي تظهر وتشاهد معاً في الفرد. ومن ثم فإنّ للمتلازمة الواحدة أكثر من عَرَض أو سِمة واحدة مميزة؛ ولكل متلازمة وراثية محددة العديد من السِمات النموذجية؛ اعتماداً على الجانب المتأثر أو مرحلة النمو المتأثرة.

قد يولد الطفل مع تشوهات واضحة في الجسم؛ واختلال في وظيفة أحد أجهزته كالقلب أو الدماغ؛ أو يُظهر اضطرابات عصبيّة محددة، غير أنّ العديد من المتلازمات الوراثية لا تظهر مباشرة بعد الولادة؛ بل تظهر الأعراض في وقت لاحق من الحياة.

سابعاً - المتوالية Sequence:

تحدث المتواليّة حين يسبب عيب أولي مفرد في أثناء نمو الجنين الباكر شذوذات متعددة بعمليّة شلّالية لأخطاء تَخَلّق ثانوية وثالثيّة، تفضي بالنتيجة إلى مجموعة من العيوب المُعَبر عنها بنسب مختلفة تعود إلى الحدث الأصلي. فعلى سبيل المثال إنّ العيب الأساسي في مُتَلازِمَة بيير روبين Pierre Robin syndrome (تشوهات الحنك) هو نقص تنسج الفك السفلي mandibular hypoplasia، مما يؤدي إلى إزاحة اللسان إلى الخلف، مما يحول دون إغلاق الأقواس الحنكية.

ثامناً - الترابط Association:

مجموعة من التشوهات التي تحدث معاً على نحو أكثر تواتراً من المصادفة وحدها، وقد لا يُعرف لها مسبب مشترك؛ إذ لم يتم تحديد المسبب الأولي ولم يُعَرف إذا كان نمط التشوه يعود إلى متلازمة أم إلى متوالية.

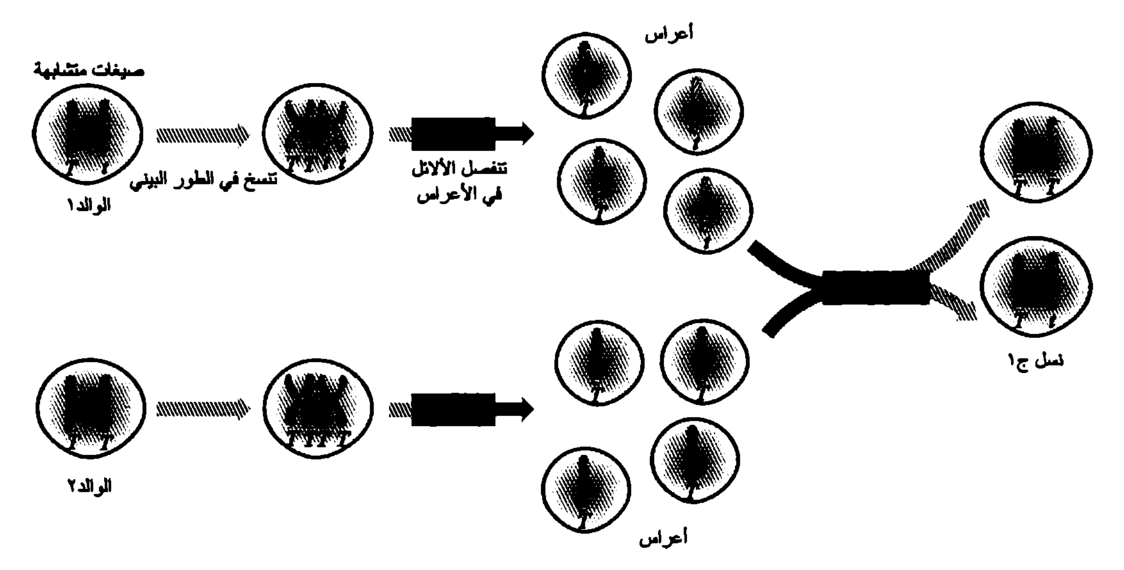
من الأمثلة السريرية المهمة ترابط VATER الذي يشمل شذوذات في العمود الفقري Vertebral anomalies ورتقاً شرجياً anal atresia وناسوراً مريئياً رغامياً Tracheoesophageal fistula وعيوباً كلوية Renal anomalies.

تاسعاً - مبادئ الوراثة المندلية Mendelian inheritance principles:

تعتمد الوراثة المندلية على مكتشفات العالم مندل في أثناء أبحاثه على نبات البازلاء؛ والتي عُرفت فيما بعد بمبادئ مندل أو قوانين مندل في الوراثة، وهي ثلاثة مبادئ يمكن تلخيصها على النحو التالي:

أ- قانون مندل الأول (الانفصال segregation, انفصال أليلَي الجين الواحد): لكل خلّة (صفة) جين (مورثة) مؤلف من زوج من الألائل؛ كل واحد منهما محمول على صبغي (الصبغيات على شكل أزواج في الخلايا الجسدية). ينفصل أليلا الجين في أثناء تشكل الأعراس بحيث يحصل كل عرس على نسخة واحدة من الجين، ويعود كلا أليلي الجين الواحد إلى الاجتماع على نحو عشوائي في أثناء عملية الإلقاح وحصول البيضة الملقحة؛ أي الفرد (الشكل ١٩).

ب- قانون مندل الثاني (التفارز المستقل للألائل independent assortment): لكل صفة جين خاص بها، وله موضع خاص به في صبغي معين. في أثناء تشكل الأعراس تنفصل ألائل الجينات المتوضعة على صبغيات مختلفة على نحو مستقل الواحد عن الآخر، وحين الإلقاح تجتمع هذه

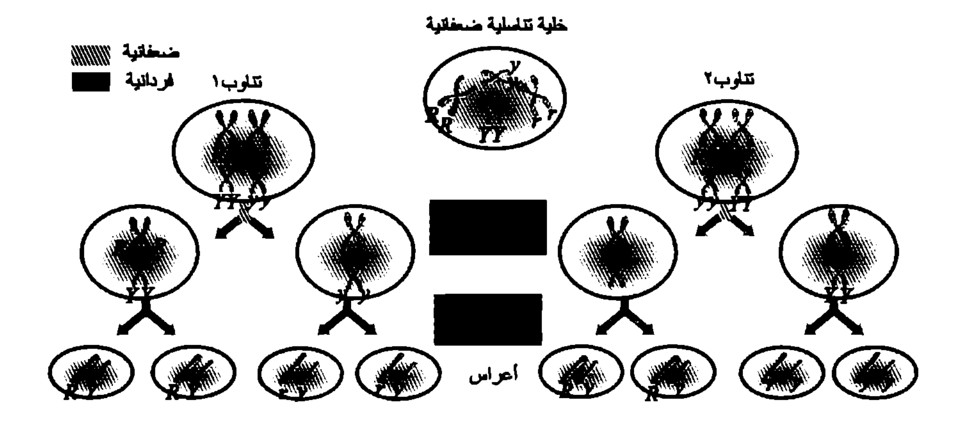


الشكل (١٩) يبين قانون مندل الأول وهو قانون انفصال الألائل في اثناء تشكل الأعراس وعودتهما في اثناء الإلقاح.

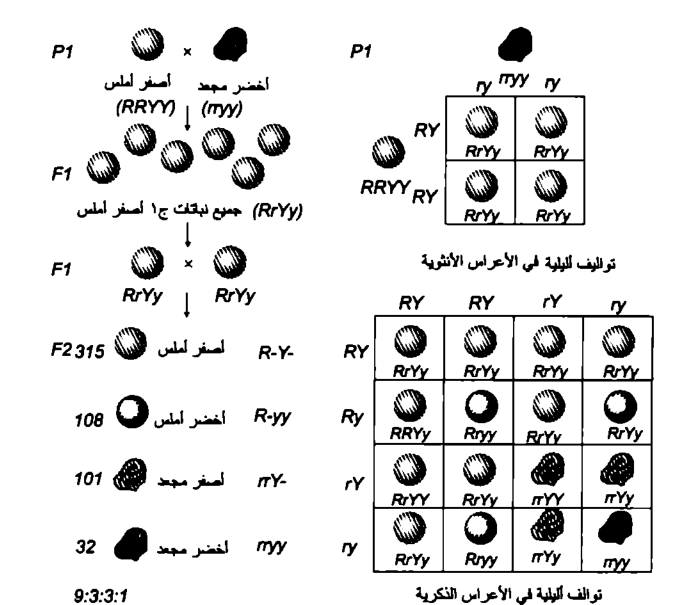
الألائل على نحو عشوائي بحيث يكون هناك احتمال ظهور صفات لم تكن موجودة في الآباء، وتظهر نسب ثابتة بين الأنماط الظاهرية في الذرية (الشكل ٢٠).

ج- قانون مندل الثالث، مبدأ السيادة والتنحي بين الصفات: يعد العالم مندل أول من كشف مبدأ السيادة والتنحي بين الصفات، فقد لاحظ غياب إحدى الصفات (لون ثمرة البازلاء الأصفر سائد بالنسبة إلى الأخضر أي إذا اجتمع أليل يعود إلى جين صفة اللون الأصفر مع أليل يعود إلى جين اللون الأخضر فإن اللون الأصفر هو الذي سيظهر على نبات البازلاء الناجم عن الإلقاح)، وتعود الصفة المختفية في الجيل الحالي (الذي يكون هجيناً) إلى الظهور من جديد في الجيل اللاحق (الشكل ٢١).

بتطبيق علم الوراثة ومبادئ مندل على الأمراض ظهرت مجموعة من الأمراض سُميت الأمراض الجينية المندلية لاتباعها مبادئ مندل الثلاثة المذكورة أعلاه؛ وهي التي تنجم عن طفرة في جين واحد، وقسمت إلى أمراض صبغية جسدية وأمراض مرتبطة بالصبغيات الجنسية، وفي كلا الحالتين قد تكون هذه الأمراض سائدة أو متنحية، وأُضيفَت إلى



الشكل (٢٠) يبين قانون مندل الثاني، لكل صفة جين مكون من أليلين محمولين على زوج صبغي مستقل تنفصل الائل الجينات المختلفة على نحو مستقل الواحد عن الآخر، كما انها (أي الألائل التابعة للجينات المختلفة) تعود حين الالقاح على نحو عشوائي. في الشكل، يتوضع جين ملمس البازلاء Rr على الصبغي ٥، وجين لون البازلاء Yy على الصبغي ٨. عند تشكل الأعراس تنفصل الائل كلا الجينين R و r و Y وy (بحسب قانون مندل الأول) كلٌ لوحده بحيث يحصل كل عرس على اليل واحد من كل جين (RY او rY او RY او ry) حين الإلقاح وتشكل البيضة الملقحة تلتحم الأعراس مشكلة صفات الوالدين وصفات لم تكن موجودة سابقاً وبنسب محددة وثابتة.



الشكل (٢١) يبين مبدأ السيادة والتنحي بين الصفات، حيث تختفي صفة في جيل وتعود للظهور في الجيل التالي.

وقانون التوزع المستقل للألائل يرمز لجين البازلاء بـ Rr ولجين لون البازلاء بـ Yy. الأليل R يعطي صفة الأملس وهو سائد بالنسبة للأليل r الذي يعطي اللون الأخضر. عند حصول الإلقاح بين بزرتين نقيتين من البازلاء RRYY (ملساء صفراء) و rryy (مجعدة خضراء)، يكون جميع أفراد الجيل الناجم عن هذا الالقاح ملساء صفراء لأنها الصفات السائدة. لكن أفراد هذا الجيل هجينة (RrYy). فإذا حدث إلقاح بين أفراد هذا الجيل الهجين، تكون سبب الأنماط الظاهرية فيما بين أفراد الجيل الجديد على الشكل التالي: ١: ٣: ٣: ٩، وتقرأ من اليسار إلى اليمين، فأعلى نسبة (٩) تعود للبازلاء الصفراء الملساء، (٣) للبازلاء الخضراء الملساء، (٣)، للبازلاء الصفراء المجعدة، (١)، للبازلاء الخضراء المجعدة.

الأمراض المندلية الأمراض الناجمة عن طفرة في جين متقدري.

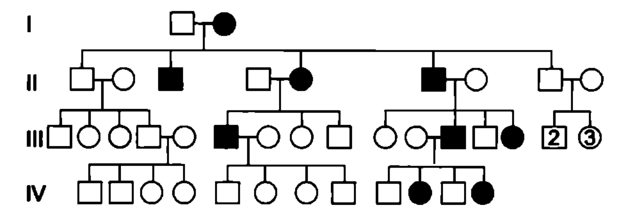
د- مميزات المرض الناجم عن طفرة سائدة متوضعة على صبغي جسدي (كمرض فرط كولستيرول الدم العائلي، الورام الليفي العصبي (فون ركلنكهاوزن von Recklinghausen)، متلازمة مارفان والوَدانة achondroplasia، التصلب الحدبي، داء هنتينغتون Huntington، داء السلائل القولونية، متلازمة نونان، متلازمة إهلر - دانلوس، حثل التأثر العضلي، تكون العظم الناقص).

تنتقل من الوالد المصاب (أب أو أم) إلى الجنين.

احتمال أن ينتقل الأليل الطافر السائد من الوالد المصاب إلى الجنين ٥٠٪.

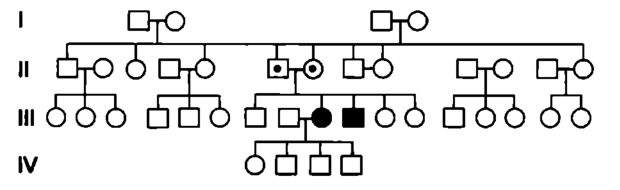
يتساوى احتمال إصابة الجنين الذكر والأنثى (الشكل ٢٢).

هـ- مميزات مرض ناجم عن أليل طافر متنح متوضع على الصبغي الجسدي: (كمرض فقر الدم المنجلي، والتالاسيميا، والتليف الكيسي، وفرط التنسج الكظري



الشكل (٢٢): شجرة نسب نموذجية لمرض وراثي صبغي جسدي سائد. تشير الدائرة الغامقة إلى أنثى مصابة والمربع الغامق إلى ذكر مصاب، والخط الأفقي الواصل بين دائرة ومربع إلى الزواج. يلاحظ انتقال المرض من الوالد المصاب إلى أبنائه، ويلاحظ ظهور المرض في أكثر من جيل متعاقب.

الخلقي (المتلازمة الكظرية التناسلية)، ورنح فردرايخ، والغالاكتوزيميا، وأدواء اختزان الغليكوجين، ومتلازمة هيرلر، والمَهَق الجلدي العيني، وبيلة الفينيل كيتون، وداء تاي ساكس، وداء وردينغ - هوفمان) (الشكل ٢٣).



الشكل (٢٣): شجرة نسب نموذجية تُظهر عائلة لديها مرض صبغي جسدي متنح. يرمز المربع الغامق إلى ذكر مصاب بالمرض و الدائرة الغامقة إلى أنثى مصابة. أما الدائرة الصغيرة الغامقة في المربع والدائرة فتشير إلى أنثى وذكر حاملين للطفرة المتنحية على الترتيب. تشير الأرقام الرومانية إلى رقم الجيل.

يكون الوالدان في هذه الزمرة من الأمراض حَمَلة (أي أن كلاً منهما يحمل الأليل الطافر المتنحي نفسه الذي لا يكفي وحده لإظهار المرض في كل منهما).

ويكون احتمال أن يولد للوالدين طفل مصاب ١ من ٤ (أي ٢٥٪) في كل حمل.

واحتمال أن تنجب الأم طفلاً سليماً ١ من ٤.

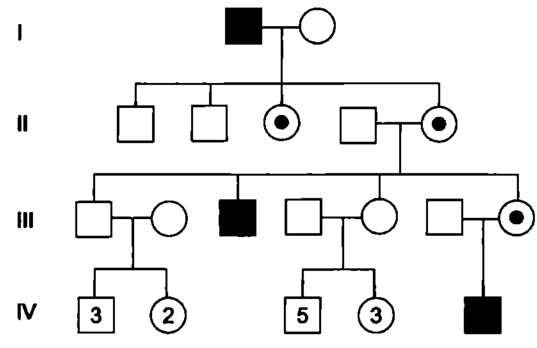
واحتمال أن ينجب الوالدان (الحَمَلة) طفلاً حاملاً للطفرة المتنحية ٢ من ٤ (أي ٥٠٪).

لا فرق في الاحتمالات السابقة بين الذكر والأنثى.

ترفع الزيجات بين ذوي القربى احتمال إصابة الأبناء بهذه الزمرة من الأمراض؛ لأن الوالدين أخذا الأليل الطافر نفسه من الجد المشترك بينهما.

و- مميزات مرض ناجم عن طفرة متنحية محمولة على الصبغي الجنسي X: (كمرض الفُوال، وعمى الألوان، والناعور، والحثل العضلي لدوشين، ومتلازمة هنتر) (الشكل ٢٤).

تكون الأم حاملة للطفرة على إحد الصبغيين X عندها، وزوجها سليم عادة.



الشكل (٢٤) شجرة نسب تُظهر عائلة مكونة من أربعة أجيال، مصابة بمرض جيني مرتبط بالإكس متنحٍ كالناعور A ينتقل المرض من الأب المصاب إلى أبنائه الذكور بطريق بناته الحاملات.

ويكون احتمال أن تنجب طفلاً مصاباً ٢٥٪، ويكون ذكراً.

واحتمال أن تنجب طفلاً سليماً ٧٥٪، وقد يكون ذكراً أو أنثى.

واحتمال أن تنجب أنثى سليمة ١٠٠٪ .

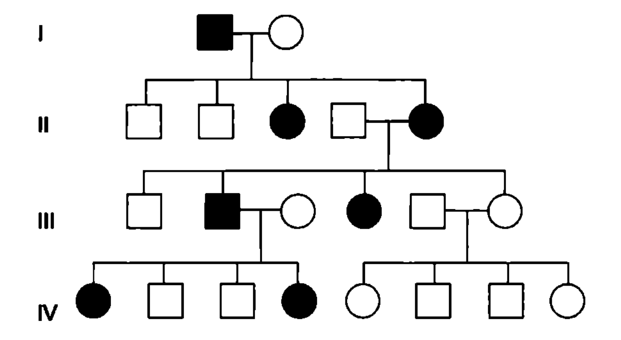
ز- مميزات مرض مرتبط بالصبغي X سائد (مثل متلازمة الصبغي X الهش، الرُخد rickets ناقص فوسفات الدم ويسمى أيضاً الرخد المقاوم على الفيتامين د) (الشكل ٢٥):

لا ينتقل المرض من ذكر إلى ذكر.

تكون الأنثى متخالفة الألائل مصابة.

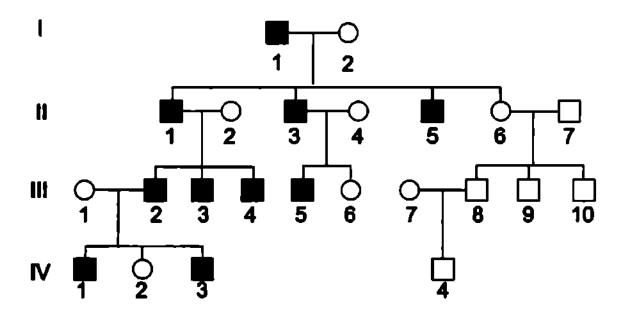
نسبة الإناث المصابات بالمرض ضعف نسبة الذكور.

تكون إصابة الذكور أشد من إصابة الإناث.



الشكل (٢٥) شجرة نسب تبين عائلة مكونة من أربعة أجيال لديها مرض مرتبط بالإكس سائد. يصاب الذكور والإناث اللواتي يكن متخالفات الألائل وتكون أعراضهن أقل شدة من الذكور.

ح- مميزات مرض مرتبط بالصبغي Y (أمراضه نادرة جداً): (الشكل ٢٦)



الشكل (٢٦) شجرة نسب نظرية تبين طراز انتقال مرض مرتبط بالصبغي Y.

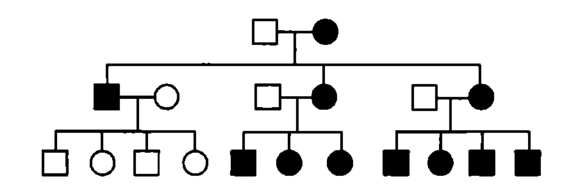
تنتقل حصرياً من الذكر إلى الذكر.

تسبب معظم أمراض الصبغي y العقم عند الذكر ولا تنتقل إلى الأبناء بسبب عقم الأب.

لاحظ انتقال المرض من الأب المصاب إلى ابنه الذكر فقط وعدم وجود إناث مصابات.

ط- مميزات مرض متقدري mitochondrial: (مثال اعتلال العصب البصري الوراثي لـ ليبر Leber): (الشكل ٢٧).

المتقدرات عُضيات هيولية تحوي مجينها الخاص الذي يضم ٣٧ جيناً، وهي العُضيات المُنتِجة للطاقة الرئيسة وتنتقل مع البيضة؛ لذلك ينتقل المرض من الأم المصابة إلى جميع أبنائها الذكور والإناث، ولا ينقل الذكر المصاب المرض إلى أبنائه الذكور والإناث.



الشكل (٢٧) شجرة نسب تبين عائلة لديها مرض متقدري. تشير الدائرة السوداء إلى أنثى مصابة والمربع الأسود إلى ذكر مصاب. العائلة مؤلفة من ثلاثة أجيال. الأنثى فقط التي تنقل الطفرة إلى الذرية.

تعريف المرض الوراثي، والمصطلحات المستعملة في الأمراض الوراثية

محمد علي عجلوني

أولاً- شرح المصطلحات المستعملة في الأمراض الوراثية

تستعمل في الطب الوراثي مصطلحات خاصة لا تستعمل في غيره من فروع الطب تجب معرفتها قبل قراءة أبحاثه ونبدأ لذلك بشرح هذه المصطلحات، وقد يأتي شرح بعضها مفصلاً في أثناء البحوث.

أترابية cohort: مجموعة أفراد متجانسة، تُتابعَ فترة من الزمن من أجل إجراء دراسة عليها.

اختطار النكس recurrence risk: احتمال عودة ظهور المرض المجيني (الناجم عن اضطراب المادة الوراثية أو ما يسمى المجين) في فرد من عائلة فيها فرد مصاب والداً كان هذا الفرد المصاب أم شقيقاً. ويعبر عنه بنسبة مئوية تراوح بين ٠ و١٠٠٪.

إزفاء translocation، شذوذ صبغي تنتقل فيه قطعة من صبغي إلى صبغي آخر.

إسكات (توقف تعبير الجين) gene silencing: عدم قدرة الجين على انتاج البروتين.

إكزون exon، هو جزء من الأجزاء المُرمِّزة (أي التي تحوي الروامزcodons) التي يتكون منها الجين المرمز. يشكل مجموع الإكزونات الرنا المرسال الذي يذهب إلى الترجمة إلى بروتين.

أليل allele، إحدى نسختي الجين الواردة من الأب أو من الأم.

- **تماثل الألائل homozygosity**، تطابق أليلَيْ جين ما (طافران أو سليمان).

- **تخالف الألائل heterozygosity**، اختلاف أليلَي جين ما (أليل طافر وأليل طبيعي).

إنترون intron، متوالية غير مرمِّزة تفصل بين الإكزونات في الجين المرمِّز.

انتساخ transcription، عملية كيميائية حيوية يتم من خلالها الحصول على الرنا المرسال بوساطة أخذ نسخة متممة لأحد طاقي جين مرمز.

انتفاذ (نُفوذية) penetrance، الانتفاذ هو العلاقة بين وجود الطفرة عند فرد ما و بين ظهور الأعراض الناجمة عنها.

انتفاذ ناقص: عدم ظهور أعراض مرض جيني في أفراد يحملون الطفرة المسببة له.

انتواع speciation، عملية تطورية تتكون بوساطتها أنواع مختلفة من الحيوانات والنباتات بدءاً من خزان أصلي مشترك.

انزياح جيني (انسياق) genetic drift، تغير في تواتر صفة أو أليل يحدث في مجتمع صغير(مثال المجتمع المنغلق على نفسه لسبب ما).

بصمة وراثية (جينية) genetic fingerprinting، تحليل كيميائي بيولوجي يكشف توليفة السواتل الصغيرة أو الميكروية المُميِّزة لفرد ما.

تأشب recombination، يُنْظر تعابر.

تجانس نسيجي homoplasmy، وجود نمط واحد من الدنا المتقدري سليم أو طافر في متقدرات الفرد الواحد.

تجانف skew، اختلال عملية التعطيل العشوائي لإحدى إكسي XX الأنثى يتم به تعطيل إحدى الإكسَين بنسبة أعلى بكثير من الأخرى. قد تسبب هذه الظاهرة ظهور أعراض مرض متنح مرتبط بالإكس عند أنثى حاملة للمرض متخالفة الألائل.

ترابط (أو رابطة ج: روابط) association، مجموعة من التشوهات يترافق حدوثها في أحد الأفراد على نحو ليس صدفة وإنما يُعتَد به إحصائياً وهو مجهول السبب الجيني أو البيئي.

ترجمة translation، عملية كيميائية حيوية تحدث في الريباسات ribosomes ونحصل بوساطتها على بروتين بعد تحويل روامز الدنا إلى حموض أمينية.

ترفيل duplication، زيغٌ صبغيٌ ينجم عن تعابر crossing over غير متكافئ بين صبغيين متشابهين (٥ أمومي و ٥ أبوي مثلاً) وفيه يحدث بينهما تبادل غير متكافئ في القطع الصبغية بحيث يحصل الصبغي المصاب بالترفيل على نسخة الصبغي المقابل فيصبح لديه نسختان ويفقد الصبغي المقابل نسخته الوحيدة (و يسمى عندئذٍ صبغي مخبون deleted).

- **ترفيل مقلوب inverted duplication**، شذوذ صبغي ناجم عن وجود نسختين من قطعة صبغية يكون ترتيب النسختين فيه رأساً لرأس (ظل المرآة).

- **ترفيل ميكروي microduplication**، شذوذ في الحمض النووي ناجم عن وجود نسختين أو أكثر من متوالية دنا قصيرة جداً (٢-٤ نوكليوتيدات مثل السواتل الميكروية).

ترميز encoding: وجود روامز في جين تحدد تتالي

الاحماض الأمينية المشكّلة للبروتين.

تضاعف duplication: الحصول على جزيء جديد من الدنا بعملية التتام بين القواعد C مع G و T مع A. تحدث عملية التضاعف هذه قبل الانقسام الخلوي.

تطفُّر mutagenesis: انتاج طفرة جينية سواء بعد تدخلَ عامل داخلي أو بعد تدخل عامل خارجي كإضافة مادة كيميائية أو أشعة.

تعابُر crossing over: عملية تحدث في الانتصاف meiosis (التي يحدث فيها تشكل الأعراس) وهي تبادل قطع صبغية بين الصبغيات الأمومية والصبغيات الأبوية ينجم عنها ظهور تواليف combinations جينية جديدة تؤدي إلى ظهور صفات جديدة غير موجودة عند الوالدين.

تعبير الجين gene expression: المنتج البروتيني الناجم عن ترجمة الروامز إلى حموض أمينية.

تغاير جيني genetic heterogeneity: انتاج أنماط ظاهرية متطابقة ناجمة عن طفرات في جينَيْن مختلفين أو أكثر. مثال ذلك مرض فنكوني الذي ينجم عن طفرة في واحد من ستة عشر جيناً مختلفاً.

تغاير نسيجي heteroplasmy: وجود أكثر من نمط واحد من الدنا المتقدري(سليم وطافر) في متقدرات فرد واحد. ويعاكسه التجانس النسيجي. ويستخدم هذا التعبير في الأمراض المتقدرية.

تلاؤم adaptation: تغير إيجابي في خلية أو عضو أو نسيج أو كائن حي يحدث استجابة لظروف جديدة.

تنبيغ transduction: نقل تنبيه من خارج الخلية إلى النواة. ويحدث في أثناء الانتقال تغير في طبيعة المنبه.

تنسيل cloning: ١- الحصول على مستعمرة خلوية بتكثير خلية واحدة بالانقسام الخيطي. ٢- في علم الوراثة الجزيئي: إحدى طرائق الدنا المأشوب تُستخدم لانتاج ملايين النسخ من الجين المطلوب الذي بعد تعبيره نحصل على البروتين أو الدنا المطلوب. مثال ذلك لقاح التهاب الكبد وهرمون الأنسولين.

تهجين تألقي في الموضع fluorescent in situ hybridization(FISH): طريقة مخبرية تشخيصية يتم بوساطتها وسم صبغي أو جزء منه بمادة كيميائية تتألق عندما نسلط عليها أشعة فوق بنفسجية معطية لوناً مميزاً تدل على المنطقة المستهدفة.

جين (مورثة) gene: الجين المرمِّز هو سلسلة من الدنا تحوي ضمنها روامز codons (جمع رامزة) ترمز (تُشَفِّر) codes تتالياً نوعياً للحموض الأمينية المُكوِّنة لسلسلة عديد الببتيد (أي المُنتَج الوظيفي للجين)، تتألف الرامزة الواحدة من تتالي ثلاثة نوكليوتيدات و ترمز حمضاً أمينياً واحداً. تتجمع الروامز بعضها إلى جانب بعض مشكلة ما يسمى الإكزونات (جمع إكزون) exons يفصل بينها متواليات غير مُشَفِّرة non-coding تسمى الإنترونات (جمع إنترون) introns. كما يتكون الجين من متواليات تنظيمية regulatory ضرورية لتشغيل الجين (لتعبير الجين عن نفسه expression). ولكل جين نسختان في الخلية الجسدية الواحدة (الخلية الجسدية هي كل خلايا الجسد عدا الخلايا الجنسية)، نسخة محمولة على الصبغي الأمومي (الموروث من الأم) يسمى الأليل الأمومي والأخرى محمولة على الصبغي الأبوي (الموروث من الأب) يسمى الأليل الأبوي، تسمى النسخة الواحدة أليلاً. يُقرأ الجين في الاتجاه 5َ ← 3َ (تشير الأرقام إلى أرقام ذرة الكربون في السكر خماسي الكربون المُكوِّن لنواة النوكليوتيد الذي يشكل تسلسله الحمض النووي).

حامل carrier: فرد متخالف الألائل أي يحمل جيناً فيه أليل بري (أي غير طافر) وأليل طافر متنحٍ. لا يُظهر الحامل أعراض الطفرة عادة.

حمض نووي Nucleic acid (NA): حامل المعلومات الجينية الوراثية وله بنية تتلاءم مع هذه الوظيفة، ويتكون من نمطين رئيسين: الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (الدنا) DNA والحمض النووي الريبي (الرنا) RNA. يتكون كل منهما من عمود مُكوَّن من تسلسل نوكليووتيدات. ويتكون النوكليوتيد الواحد من جزيء سكر خماسي (مكون من خمس ذرات كربون ترقم من ١-٥) بحيث ترتبط ذرة الكربون رقم 1َ منه مع قاعدة أو أساس آزوتي وترتبط ذرة الكربون رقم 5َ منه مع جزيء فوسفات و ذرة الكربون ٣َ بسكر خماسي مجاور فتتشكل بذلك سلسلة النوكليوتيدات التي تسمى الطاق strand. وتملك الأسس الآزوتية نمطين: بورينات purines (التي تضم الأدينين adenine والغوانين guanine) وبيريميدينات pyrimidines (التي تضم التيمين thymin والسيتوزينcytosine واليوراسيل uracile). ويوجد الحمض النووي في الخلية على نمطين: الدنا والرنا.

- **حمض نووي ريبي منقوص الأكسجين (الدنا) (DNA) Deoxyribonucleic acid**: يتكون جزيء الدنا من طاقين strands متقابلين يلتحم أحدهما بالآخر بوساطة القواعد الآزوتية بحيث يرتبط دائماً التيمين T من طاق مع الأدينين

A من الطاق المقابل، ويرتبط السيتوزين C من طاق مع الغوانين G من الطاق المقابل. ويتعاكس طاقا الدنا في الاتجاه بحيث يتجه أحدهما من 5َ ← 3َ والآخر من 3َ ← 5َ ويلتفان معاً بشكل حلزي helical (أي لا يلتفان لفة كاملة). ويكون السكر الخماسي في الدنا في ذرته الكربونية الثانية منقوصَ الأكسجين كما أنه لا يوجد فيه أساس اليوراسيل.

– **حمض نووي ريبي أو الرنا Ribonucleic acid (RNA):** يتكون الرنا من طاق واحد من النوكليوتيدات التي يشكِّل السكر الخماسي نواتها، كما أنه يحوي أساس اليوراسيل بدل التيمين. وللحمض النووي الريبي أنماط متعددة مثل الرنا المرسال و الرنا النقال، وغيرهما، ويتناسب كل نمط مع الوظيفة المُعَد لها.

خَبْنٌ (حذف) deletion: شذوذ يشير إذا حصل في صبغي إلى فقد جزء منه، وإذا حدث في جين فهو يشير إلى فقده عدداً من نوكليوتيداته.

ختم مجيني genomic imprinting: حالة طبيعية (غير مرضية) تحدث في بعض الجينات حيث ينحصر فيها نشاط الجين بأحد أليلَيْه تبعاً لمصدر الصبغي (آتٍ من النطفة أو من البيضة). ففي بعض الجينات يتعطل (ينختم) الأليل الأمومي وينشط الأليل الأبوي ويحدث النقيض في جينات أخرى.

خَلَة trait: هي الصفة أو هي منتج الجين أو تعبيره.

خلية ضِعفانية diploid cell: خلية يكون عدد الصبغيات فيها ضعف العدد الموجود في الخلية الجنسية. وكل خلايا الجسد عند الإنسان تحوي ٤٦ صبغياً أي أنها ضعفانية.

خلية فردانية haploid: هي خلية يكون عدد صبغياتها عند الإنسان ٢٣ وهي الخلايا الجنسية (أي النطفة والبيضة).

دنا DNA: ينظر حمض نووي ريبي منقوص الأكسجين.

رابطة: ينظر ترابط.

رامزة codon: ثلاث قواعد (نوكليوتيدات) متتالية تُرَمِّز (تشفر) معاً حمضاً أمينياً معيناً في البروتين. الروامز موجودة في الإكزونات (الجزء المُرمِّز من الجين).

ركيزة (ج: ركائز) substrate: مادة يعمل عليها ويغيرها إنزيم.

رنا RNA: ينظر حمض نووي ريبي.

– **رنا ريباسي rRNA:** حمض نووي ريبي يدخل مع بروتينات نوعية في تركيب الريباسات ribosomes.

– **رنا مرسال mRNA:** حمض نووي ريبي يتشكل بعملية انتساخ أحد طاقَيْ جين مرمِّز لبروتين يخرج من النواة لتتم ترجمته إلى بروتين.

– **رنا نقّال tRNA:** حمض نووي ريبي يحمل في إحدى نهايتيه مقابلة الرامزة anticodon و في النهاية الأخرى الحمضامين. يشارك في عملية الترجمة.

زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT): طريقة علاجية لبعض الأمراض المجينية يتم فيها زرع الخلايا الجذعية المكوِّنة للدم في نقي عظم المريض.

زوج قاعدي base pair (bp): وحدة قياس حجم جزيء الحمض النووي. و الزوج القاعدي مُكَوَّنٌ من زوج النوكليوتيدات المتتامة أي التي يرتبط بعضها ببعض دائماً في جزيء الدنا المُكَوَّنُ من طاقين مرتبطين بحيث ترتبط دائماً القاعدة C من طاق مع القاعدة G من الطاق المقابل وترتبط القاعدة T من طاق مع القاعدة A من الطاق المقابل.

سبيل pathway: طريقة كيميائية حيوية مكونة من عدد من الخطوات يتدخل في كل خطوة إنزيم وذلك للحصول على المنتج المطلوب.

سَلْسَلَةُ الدنا: طريقة مخبرية يتم بوساطتها معرفة تسلسل نوكليوتيدات قطعة من الدنا.

سواتل صغيرة minisatellites: تسمى أيضاً العدد المتغير من المكررات المترادفة variable number of tandem repeats (VNTR): قطع صغيرة (٥-١٠ نوكليوتيدات) من الدنا غير المرمِّز مكرر ومصفوف بعضها جانب بعض. يختلف عدد القطع المكررة من فرد إلى آخر ويستخدم في تحديد الشخص أو ما يسمى البصمة الجينية DNA finguerprinting.

سواتل ميكروية microsatellites: تسلسل نوكليوتيدات قصير جداً (٢-٤) ويتكرر التسلسل عدداً مختلفاً من المرات يميز الشخص. ويستخدم في البصمة الجينية وفي تحديد موقع جين على الصبغي وفي تتبع طفرة في عائلة.

صبغي chromosome: بِنية خيطية الشكل مكونة من الكروماتين (وهو دنا ملتف حول بروتينات هستونية histones. لكل كائن حي عدد محدد من الصبغيات في النواة الواحدة، فمثلاً يكون عدد الصبغيات في الخلية الجسدية عند الإنسان ٤٦ و في الخلية الجنسية ٢٣. يحمل كل صبغي نسخة واحدة من الدنا. وللصبغيات نمطان جسدي autosomal وجنسي sexual.

– **صبغي جنسي sex chromosome:** هو الصبغي X أو الصبغي Y عند الإنسان.

- **صبغي جسدي** autosome: هو أي صبغي غير الصبغي الجنسي.

صيغة صبغية ploidy: يسمى الطاقم المتكامل من الصبغيات صيغة و تكون مفردة في الخلية الجنسية ومضاعفة في الخلية الجسدية. مثال، تثلث الصيغة الصبغية شذوذ صبغي ناجم عن وجود ثلاث نسخ من الصيغة الصبغية (أي ٣ × ٢٣=٦٩ صبغياً) في نواة الخلية الجسدية.

- **اختلال الصيغة الصبغية** aneuploidy: شذوذ صبغي عددي يكون فيه عدد الصبغيات الزائدة أو الناقصة أقل من طاقم كامل (طاقم الصبغيات الكامل عند الإنسان هو ٢٣). ومن الأمثلة متلازمة تثلث الصبغي ٢١ أو متلازمة داون التي يكون عدد الصبغيات فيها ٤٧ ومتلازمة تيرنر التي يكون فيها عدد الصبغيات ٤٥.

طاق strand: شريط من النوكليوتيدات مرتبط بعضها ببعض.

- **أحادي الطاق** single strand: قطعة من الحمض النووي المكون من سلسلة واحدة غير مرتبطة بسلسلة مقابلة، مثال الحمض النووي الريبي أو الرنا.

- **ثنائي الطاق** double strands: هو الحمض النووي منقوص الأكسجين أو الدنا المُكوَّن من سِلسِلتَيْن متقابلتَين من النوكليوتيدات.

طفرة mutation: أي تغير في متوالية الدنا. كما يسمى الأليل الطافر الأليل المتفاوت variant وهو الذي يختلف عن الأليل الطبيعي بعدد قليل من النوكليوتيدات. ويطلق على الأليل الطبيعي أي غير الطافر الأليل البري wild allele.

- **طفرة استبدال**substitution mutation: تغير في تسلسل جين يتم فيه استبدال موقع نوكليوتيد بآخر.

- **طفرة تضفير** splicing mutation: استبدال نوكليوتيد بآخر أدى إلى خلل في التخلص من الإنترونات من الرنا المرسال بحيث يتم خطأ التخلص من إكزون مع الإنترونات.

- **طفرة جديدة** new mutation: طفرة عند فرد لم يرثها من أحد الوالدين حدثت في أثناء تشكل النطفة أو البيضة عند الوالد.

- **طفرة سائدة** mutation dominant: هي الطفرة التي تُظهر الأعراض المرضية حين تكون على أليل واحد من أليلي الجين.

- **طفرة متنحية** mutation recessive: هي الطفرة التي يجب أن تكون في أليلي الجين لكي تُظهر أعراضها المرضية.

- **طفرة مُغَلِّطة** miss mutation: استبدال نوكليوتيد بآخر أدى إلى تغير الرامزة وإلى تغير الحمض آمين مسبباً المرض الجيني.

- **طفرة مؤسِّسة** founder mutation: طفرة نشرها فرد (أو مجموعة قليلة من الأفراد) في مجتمع صغير مغلق بقي تواترها مرتفعاً مع تعاقب الأجيال.

- **طفرة هُرائية** nonsense mutation: استبدال نوكليوتيد بآخر في جين مرمز أدى إلى تشكل رامزة توقف وتُنهي ترجمة بروتين قبل اكتماله.

فُرادي sporadic: صفة المرض المجيني الذي ينجم عن طفرة ليست موروثة من الوالد وإنما حدثت في خلية جنسية للوالد أو في خلية جسدية للفرد المصاب.

قسيم طرفي telomere: الجزء الانتهائي من الصبغي. لكل صبغي قسيمان طرفيان.

قُسَيْم مركزي centromere: تَضيّقٌ في الصبغي يقسمه إلى ذراعين علوية و سفلية.

(كيلو قاعدة kilobase (Kb)، **كيلو زوج قاعدي** kilobase pair): وحدة لقياس متوالية من الحمض النووي. يتشكل كل ١ كيلو قاعدة من ١٠٠٠ قاعدة (تكون القواعد على شكل أزواج) في الحمض النووي.

متفاوتات (ف: متفاوت) variants: تُنْظر الطفرة.

متلازمة syndrome: مجموعة مميزة من التشوهات التي تصيب فرداً في أكثر من جهاز و سببها المجيني واحد.

متوالية sequence **(ج: متواليات)**: ١- في علم الجينات، هي تتالي عدة نوكليوتيدات. قد تكون المتوالية مُرمِّزة أو غير مرمزة لبروتين. ٢- في الأمراض المجينية، هي طراز مميز لتجمع تشوهات يمكن التعرف عليه من قبل الأطباء وينجم عن سبب أولي سَبَّب تشوهات ثانوية.

- **متوالية مفروقة** trans sequence: المتواليتان المفروقتان هما المتوضعتان الواحدة مقابل الأخرى على الصبغيَيْن المتماثلَين أو المتشابهَين مثال، أليلَي الجين الواحد.

- **متوالية مقرونة** cis sequence: المتواليتان المقرونتان هما اللتان تقعان على صبغي واحد و تكونان متباعدتين أو متجاورتين.

مجدوع truncated: صفة لبروتين غير كامل(فاقد لقطعة منه) ناجم عن طفرة توقف الترجمة (طفرة هُرائية nonsense) قبل اكتمالها.

مجين genome: هو كل الدنا الذي يحوي ضمن بنيانه المعلومات الجينية الضرورية لتخصيص specify كل مظاهر تخلق المضغة والتطور والنمو والاستقلاب والتناسل أي كل

المظاهر التي تجعل الكائن الحي يقوم بالوظيفة التي خُلق من أجلها. يتكون المجين البشري من المجين النووي (المُوزَّع على ٢٣ صبغي) ومن المجين المتقدري (الموجود في المتقدرات mitochondria). تحوي نواة الخلايا الجسدية نسختين من المجين نسخة تأتي من النطفة و نسخة تأتي من البيضة، في حين تحوي المتقدرة الواحدة عدة نسخ و تأتي من البيضة فقط.

مُحَضِّض (مِعزاز) promoter: متوالية نوعية من الدنا (TATA) تتوضع في النهاية ٥َ من الجين المرمِّز ترتبط به بروتينات انتساخ transcription الجين.

مُراتِبة rearrangement: شذوذ صبغي ناجم عن تغير ترتيب قطعة صبغية.

مُستلفِت proband أو Propositus: هو الفرد المصاب في العائلة الذي تم بتشخيص حالته كشف العائلة المصابة ومتابعتها طبياً. ويسمى أيضاً الحالة الدالة case index.

مشغَل (ج:مشاغل) operon: وحدة وظيفية جينية تضبط إنتاج الرنا المرسال وتتكون من جين مُشَغِّل وجينين بنيويين أو أكثر، وتتوضع هذه الجينات بعضها جانب بعض على الصبغي.

مصفوفة :array متواليات من الدنا متوضعة بعضها جانب بعض.

مصفوفة التهجين المجيني المقارن Array comparative genomic hybridization (ACGH): طريقة مخبرية تشخيصية تستخدم لكشف شذوذات دقيقة من نمط الترفيل أو الخبن في مجين المريض. ويعتمد مبدؤها على صف قطع دنا في مربعات دقيقة مرسومة على شريحة مربعة قطرها ١-٢ سم تشمل الدنا المستهدَف.

مِطراف terminus: نهاية سلسلة من النوكليوتيدات أو الأحماض الأمينية.

مُكرَّرة repeat: ثلاثية نوكليوتيدات متتالية (CGC ،CGG) موجودة في بعض الجينات المُرَمِّزة أو إلى جانبها تتكرر هذه الثلاثية عند الفرد الطبيعي عدداً محدداً من المرات فإذا زاد هذا العدد عن الحد الطبيعي عطَّل الجين (توقف عمله) وسبَّب المرض الجيني (مثل حثل التأتر العضلي ومتلازمة الصبغي X الهش).

مندلي Mendelian: يشير مصطلح المرض المندلي إلى المرض الناجم عن طفرة حدثت في جين واحد و قد تكون هذه الطفرة سائدة أو متنحية، محمولة على الصبغي الجسدي أو الجنسي. ويصنف المرض المندلي عامة إلى مرض صبغي جسدي سائد أو متنح وإلى مرض مرتبط بالإكس سائد أو متنح وإلى مرض مرتبط بالصبغي الجنسي Y وإلى مرض متقدري.

موضع locus: هو الحَيِّز الذي يَشْغَله الجين على الصبغي. لأليلَي الجين الواحد الموضع نفسه.

ميغا قاعدة megabase (Mb): وحدة قياس متوالية حمض نووي. كل ١ Mb=١٠٠٠٠٠٠ قاعدة.

نسخ replication: ينظر التضاعف.

نمط جيني Genotype: هو مجموعة الألائل الموجودة في موضع واحد أو في عدة مواضع سواء كانت طافرة أو طبيعية.

نمط ظاهري phenotype: في المرض الجيني هو التظاهرات المرضية الناجمة عن طفرة في جين أو عدة جينات أو عن شذوذ صبغي.

نمط فرداني haplotype: مجموعة من الألائل المتجاورة ينتقل بعضها مع بعض من جيل إلى جيل.

نمط نووي karyotype: تصوير دقيق للصبغيات المُكَوِّنة لخلايا فرد تظهر فيها الصبغيات مصفوفة على شكل أزواج مرتبة من الأكبر إلى الأصغر تُدرس بوساطتها الشذوذات الصبغية العددية والبنيوية.

نوكليوتيد nucleotide: الوحدة الأساسية للحمض النووي ويتكون من السكر الخماسي ذرات الكربون ترتبط في ذرته الخامسة الفوسفات وفي ذرته الأولى القاعدة الآزوتية. ويتكون جزيء الحمض النووي من تتالي خطي لآلاف النوكليوتيدات. كما يطلق على النوكليوتيد القاعدة base.

ثانياً- تعريف المرض الوراثي

المرض الوراثي genetic diseases هو كل مرض ناجم عن طفرة في جين (مورثة)، أو في عدة جينات، أو عن شذوذ صبغي، سواء كان تأثيرها وحدها أم بالاشتراك مع عوامل أخرى كالعوامل البيئية وغيرها. كما يطلق تعبير المرض الوراثي على المرض الجيني (المورثي) سواء كان موروثاً من الآباء أم غير موروث منهم (لأن سببه خلل جيني)، وبناءً على هذا التعريف يفضل ترجمة genetic disease بالأمراض الجينية (المورثية)، وعلى هذا الأساس تصنف الأمراض الوراثية.

تصنيف الأمراض الوراثية:

تضم الأصناف الرئيسية للأمراض الجينية الأمراض الأحادية الجين والأمراض المجينية genomic والأمراض الصبغية والأمراض المتعددة العوامل.

١- الأمراض الأحادية الجين: نادرة إذا أخذت على نحو إفرادي، لكنها تؤلف إذا أخذت مجموعةً نسبة مهمة من أمراض الطفولة. يتحدد النمط الظاهري في هذه الزمرة على نحو شديد الوضوح، بتغيرات في جين واحد. ومن الأمثلة على هذه الزمرة التليف الكيسي والداء المنجلي.

تصنف أمراض هذه الزمرة وفقاً لطراز انتقالها في العائلة إلى صبغية جسدية سائدةautosomal dominant ، وصبغية جسدية متنحية autosomal recessive، ومرتبطة بالإكس X-linked متنحية، ومرتبطة بالإكس سائدة، ومرتبطة بالوايY-linked وفُرادية sporadic.

٢- الأمراض المجينية: تنجم عن تبدلات في المجين وتشمل الخبون (جمع خبن) deletions (فقد نسخ من المجين) والترفيلات (جمع ترفيل) duplications (تضاعف نسخ من المجين) والانقلاب inversions (تبدل اتجاه قطعة من المجين) والمُراتبات (جمع مُراتبة) rearrangements الصبغية (تغير موضع قطعة صبغية).

٣- الأمراض الصبغية: تنجم عن خبون أو ترفيلات أو مُراتبات صبغية تصيب صبغياً كاملاً أو جزءاً كبيراً منه. تمثل متلازمة داون أو تثلث الصبغي ٢١ مثالاً شائعاً.

٤- الأمراض المتعددة العوامل: تنجم عن التأثيرات التراكمية لتبدلات في أكثر من جين و تنجم الأمراض المتعددة العوامل عن التأثيرات التراكمية لتبدلات في عدد من الجينات و/ أو عن التأثيرات المختلطة لكل من العوامل الجينية والبيئية. من الأمثلة السريرية الشائعة السنسنة المشقوقة Spina bifida والشفة المشقوقة أو الحنك المشقوق والربو والداء السكري. تصيب هذه الأمراض أكثر من فرد في العائلة لكن ليس لها طراز انتقال وراثي مندلي. في معظم الحالات تكون التبدلات الجينية المسببة للمرض غير معروفة.

يتظاهر المرض الوراثي في كل الأعمار ولكنه أشد وأخطر في الطفولة. ويقدر أن ٥٣ من كل ١٠٠٠ طفل وكاهل شاب يصابون بمرض له علاقة بالجينات وإذا أضيفت التشوهات الخلقية تصبح النسبة ٧٩/١٠٠٠.

يُذكر من المراجع المشهورة في حقل الأمراض الوراثية الموقع الإلكتروني لـ ماكوزيك Mackusick المسمى الموقع الإلكتروني للوراثة المندلية في الإنسان Online Mendelian Inheritance In Man (OMIM): الذي، أدرج حتى تاريخ ١٦/ ١٠/١٠١٧ / ٢٤٢٩١ عنواناً . يختص الموقع بالأمراض الأحادية الجين أو المندلية (المسؤول عن المرض جين واحد سائد أو متنح أو جنسي).

الأمراض الوراثية الناجمة عن الشذوذات الصبغية

غالية أبو الشامات

١- متلازمة داون Down syndrome أو تثلث الصبغي ٢١ trisomy 21:

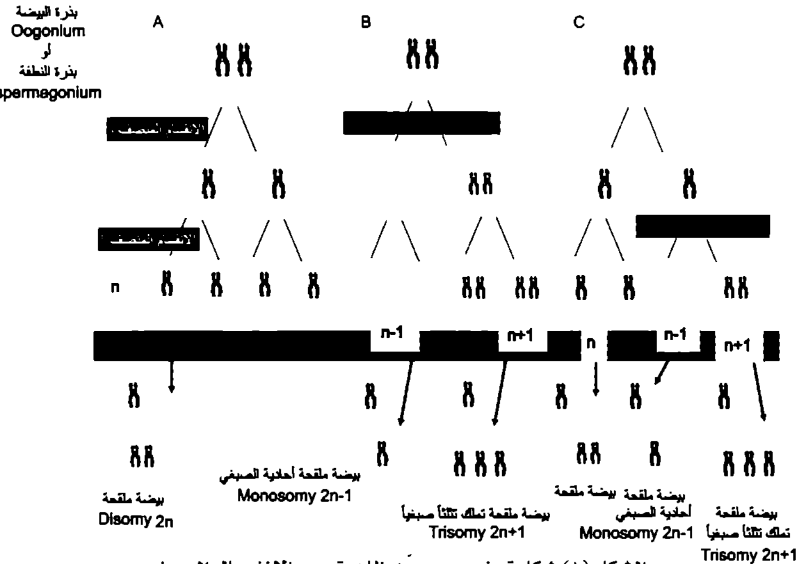
هي اضطراب صبغي يحدث بسبب وجود صبغي زائد (هو الصبغي رقم ٢١) لدى الفرد. يحدث في الإناث والذكور على حد سواء، ويُشار إلى الصيغة الصبغية للإناث (XX,21)، وللذكور (XY,21). تعود أسباب لاسوائية الصيغة الصبغية Aneuploidy على نحو عام إلى ظاهرة عدم الانفصال الصبغي Nondisjunction التي تحدث بسبب إخفاق أحد الزوجين الصبغيين ٢١ في الانفصال في أثناء الانقسام الخلوي المنصف الأول أو الثاني، فيهاجران معاً إلى قطب الخلية ويبقيان معاً ضمن إحدى الخليتين البنتين. والنتيجة احتواء الخلايا البنات عدداً غير سوي من الصبغيات (الشكل ١).

أول من وصف هذه المتلازمة الطبيب الإنكليزي داون John Langdon Down عام ١٨٦٦؛ لذلك سميت باسمه، إذ وصف النمط الظاهري لمجموعة من الأطفال الذين لديهم سمات مشتركة ويعانون التخلف العقلي، وأطلق عليهم اسم المنغوليين Mongoloids لأن هؤلاء الأطفال يشبهون أفراد الشعب المنغولي. وقد أبطلت هذه التسمية، ويشار الآن إلى متلازمة داون بتثلث الصبغي ٢١ (21 trisomy).

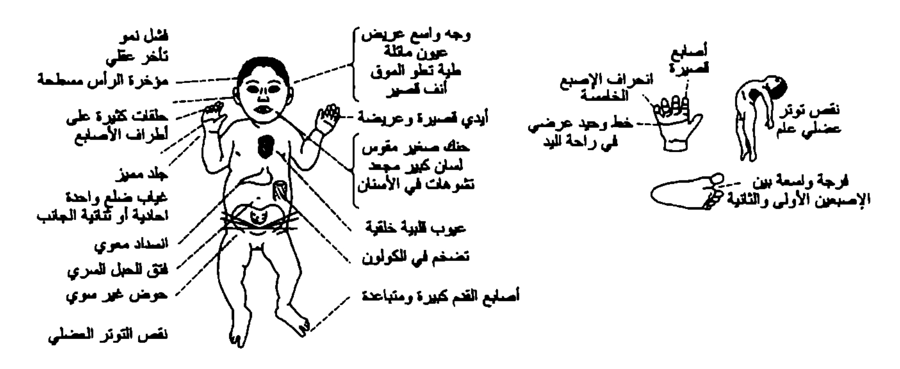
تُعد متلازمة داون من أكثر الشذوذات الصبغية والتثلثات الصبغية الجسدية القابلة للحياة شيوعاً، إذ تصادف في ١/ ٤٠٠ - ١٥٠٠ ولادة حيّة في المجتمعات المختلفة. وتجهض أكثر من نصف الحمول المصابة تلقائياً في المراحل المبكرة من الحمل. كما يلاحظ ارتفاع نسبة حدوث هذه المتلازمة مع تقدم الأمهات في العمر.

ترتبط متلازمة داون بسمات الوجه المميزة، ونقص مقوية العضلات hypotonia في سن الطفولة. كما يعاني أغلب المصابين مجموعة متنوعة من العيوب الخلقية، كالعيوب القلبية وتشوهات الجهاز الهضمي. وقد يزيد لديهم خطر الإصابة بالعديد من الحالات المرضية التي تشمل الجزر المعدي المريئي gastroesophageal reflux، وهو ارتداد محتويات المعدة الحامضة إلى المريء، والداء البطني disease celiac، إذ يُظهر المريض حساسية مفرطة تجاه بروتين الغلوتين. كما يعاني قرابة ١٥٪ من المصابين قصور الغدة الدرقية hypothyroidism. ويكون بينهم خطر حدوث مشاكل في السمع وفي الرؤية. وقد يصاب بعضهم بابيضاض الدم Leukemia (الشكل ٢).

يبدي معظم الأفراد الحاملين لمتلازمة داون تأخراً معرفياً أو تعويقاً ذهنياً يكون خفيفاً إلى معتدل. وغالباً ما يعانون تأخر النمو والكلام مع مشاكل سلوكية متعددة في الانتباه والتركيز، والهوس / السلوك القهري، والعناد أو نوبات الغضب. وقد يتم تشخيص ما يسمى اضطرابات طيف الذاتوية (التوحد) autism spectrum disorders في نسبة صغيرة من الأفراد، تؤثر في التواصل والتفاعل الاجتماعي.



الشكل (١) شكل توضيحي يبيّن ظاهرة عدم الانفصال الصبغي (للتبسيط وضع الزوج الصبغي ٢١ فقط).

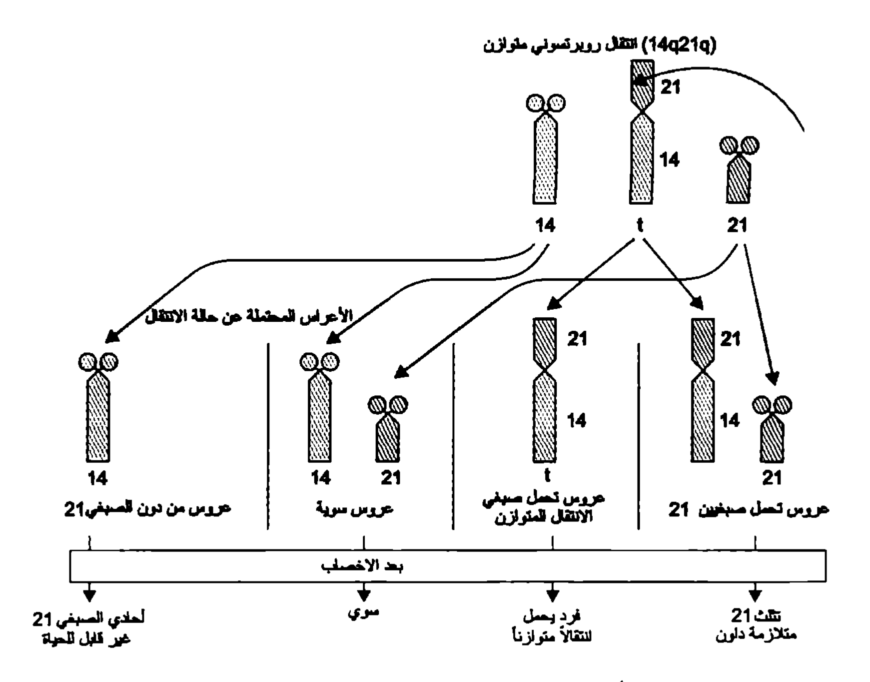


الشكل (٢): رسم توضيحي لبعض السمات المميزة لمتلازمة داون . يرافق متلازمة داون نمط ظاهري مميز وسمات وجهية واضحة إضافة إلى وجود بعض التشوهات الخلقية الداخلية

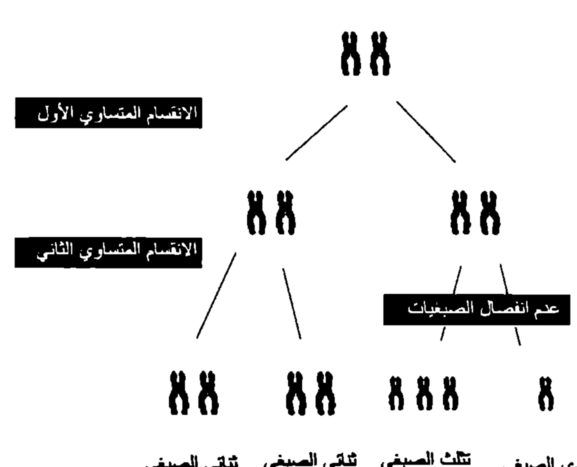
كما يزيد في المصابين بمتلازمة داون خطر الإصابة بمرض ألزهايمر Alzheimer disease.

تنجم معظم حالات متلازمة داون عن وجود تثلث للصبغي ٢١؛ مما يعني أن في كل خلية من خلايا جسم المصاب ثلاث نسخ كاملة من الصبغي ٢١ بدلاً من نسختين. وفي حالات أقل شيوعاً تحدث متلازمة داون من إزفاء روبرتسوني Robertsonian translocation (الشكل ٣). وهو يحدث في أثناء تشكل الأعراس لدى أحد الوالدين أو في وقت مبكر جداً من النمو الجنيني، ويكون لدى هؤلاء الأفراد نسختان حُرتان من الصبغي ٢١ إضافة إلى نسخة ثالثة من الذراع الطويلة من الصبغي ٢١ مرتبطة بأحد الصبغيات التالية: ١٣ أو ١٤ أو ١٥ أو ٢١ أو ٢٢. ولأن هذا الانتقال الصبغي - وهو الذي يسمى الإزفاء translocation - قد يكون موروثاً فإنَ هذا النمط من الاضطراب يدعى أحياناً متلازمة داون العائلية familial Down syndrome. وقد يزيد احتمال حدوث متلازمة داون في الحمول المستقبلية في الأُسر التي يحمل أحد والديها إزفاء صبغياً متوازناً. ويعتمد احتمال توريث هذا الإزفاء على جنس الوالد الحامل له؛ فإذا كان الأب هو الذي يحمله يكون الخطر قرابة ٣٪، في حين يزداد الخطر ليصل إلى ١٢٪ إذا كانت الأم هي التي تحمل هذا الإزفاء.

يُلاحظ في حالات تصل إلى أقل من ٢٪ لدى المصابين بمتلازمة داون نسخة إضافية من الصبغي ٢١ في بعض خلايا الجسم، في حين تحوي باقي خلاياهم نسختين فقط من الصبغي ٢١، وتدعى هذه الحالة الفسيفسائية أو التزيّق mosaic، وتنجم عن خلل الافتراق الصبغي في أثناء انقسام البيضة الملقحة الانقسام المتساوي. وتعتمد حدة النمط



الشكل (٣): رسم تخطيطي يبين الأنماط الظاهرية الناتجة عن حالة انتقال صبغي متوازن بين الصبغيين ١٤و٢١

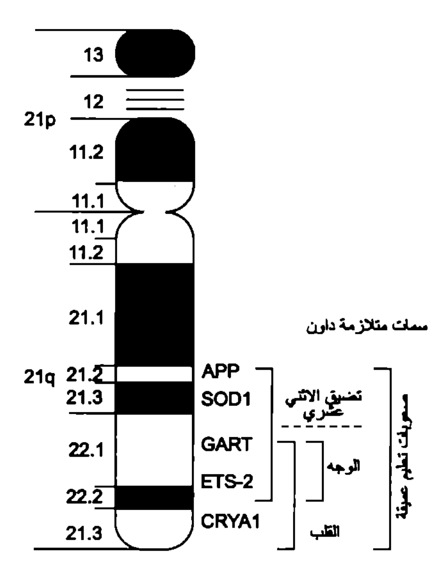


الشكل (٤): رسم تخطيطي يوضح كيفية ظهور حالة التزيق اعتباراً من البيضة الملقحة كنتيجة لظاهرة عدم الانفصال الصبغي. تحدث هذه الظاهرة من عدم انفصال صبغيات البيضة الملقحة خلال المراحل الأولى من التشكل الجنيني، الأمر الذي يؤدي إلى تشكل خطوط خلوية يكون احدها سوياً أما الباقية فتمثل الحالات غير السوية من الاضطراب الصبغي. وللتبسيط رسم الزوج الصبغي ٢١ فقط المعني بحادثة عدم الانفصال الصبغي

الظاهري على نسبة الخلايا الشاذة إلى الخلايا السوية (الشكل ٤).

ومن الناحية الجزيئية ترجع أكثر الفرضيات قبولاً في إمراضية متلازمة داون إلى زيادة الجرعة الجينية مما يؤدي إلى وجود نسخة إضافية من الصبغي ٢١. ومع صعوبة تحديد جينات محددة مسؤولة عن النمط الظاهري لمتلازمة داون توحي الدراسات أن بعض الجينات الواقعة على الصبغي ٢١ قد يكون لها شأن في الأنماط الظاهرية لهذه المتلازمة، وأن بعضها أكثر حساسية لخلل الجرعة الجينية من غيرها (الشكل ٥).

تتركز على الذراع الطويلة من الصبغي ٢١ مجموعة من



الشكل (٥): مخطط توضيحي للصبغي ٢١ يوضح توضع بعض الجينات المرشحة لخلل الجرعة الجينيّة المسؤولة عن ظهور بعض سمات متلازمة داون.

الجينات تكون أكثر حساسية لخلل الجرعة الجينية من غيرها من الجينات، وتتضمن جينات مسؤولة عن التشكل morphogens ومنظّمات الانتساخ transcription regulators، كما يعتقد أن ثمة منطقة حرجة ضمن الذراع الطويلة من الصبغي ٢١ مسؤولة عن مجموعة من الأنماط الظاهرية الخاصة بمتلازمة داون، وتتضمن تشوهات قحفية وجهية craniofacial abnormalities، وعيوباً قلبية خلقية، وانحراف الإصبع الخامسة clinodactyly of the fifth finger فضلاً عن سمات أخرى عديدة.

ويعد تحري متلازمة داون جزءاً مهماً من الرعاية الصحية المتوالية (الروتينية) في الحوامل، وتتضمن أكثر الفحوص شيوعاً عمر الأم المتقدم، وعدداً من الواسمات المصليّة، والفحص بالأمواج فوق الصوتية في الثلث الثاني من الحمل (الجدول ١).

الاختبار	واسمات اختلال الصيغة الصبغية	ثلث الحمل	معدل الكشف٪	معدل الإيجابية الكاذبة٪
الشفافية القلوية بمفردها		الثلث الأول	٦٤-٧٠	٥
مشترك	NT + PAPP - A + β- hCG	الثلث الأول	٦٥	٥
مسح ثلثي	β-hCG +AFP + estriol	الثلث الثاني	٧٠	١٤
مسح رباعي	β-hCG + AFP + estriol + inhibinA	الثلث الثاني	٨١	٧
اختبارات مصلية متكاملة	β - hCG + AFP + estriol + inhibinA + PAPP-A	الثلثان الأول والثاني	٨٥-٨٨	٥
اختبارات متكاملة	NT + β- hCG + AFP + estriol + inhibinA + PAPP-A	الثلثان الأول والثاني	٩٤-٩٦	١
اختبارات متسلسلة	NT + β- hCG + AFP + estriol + inhibinA + PAPP-A	الثلثان الأول والثاني	٩٥	٢

DR: detection rate ; FPR ; false-positive rate ;NT:nuchal translucency; PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein- A; β -hCG: chorionic gonadotropin; AFP: alpha-fetoprotein

الجدول ١: يوضح الجدول مجموعة من الاختبارات التي تعد واسمات لاختلال الصيغة الصبغية مع معدل الإيجابية الكاذبة

يعد التحري قبل الولادي prenatal screening أحد الابتكارات الحديثة في الرعاية الصحية؛ إذ يأتي بزل السائل السلوي amniocentesis بعد الأسبوع الخامس عشر من الحمل، وأخذ خزعة من الزغابات المشيمائية chorionic villus sampling ما بين الأسبوعين الحادي عشر والرابع عشر من الحمل من الاختبارات التي يمكن الاعتماد عليها والتي تسمح بالتشخيص المبكر. ولكن الخطر المحتمل من فقد الحمل الذي يصل إلى نسبة ٠,٥-١ ٪ بسبب هذا الإجراء الراض دفع إلى البحث عن طرائق أخرى في التشخيص والفحص أكثر أمناً.

يستخدم الـ DNA الجنيني الحر في دم الأم (cell-free fetal DNA, cfDNA) في التشخيص ما قبل الولادة منذ عام ٢٠١١ بوصفه أحدث الطرائق غير الراضة لمعرفة حالة الجنين الوراثية، بيد أن هذا الفحص ما يزال يفضي إلى نتائج إيجابية كاذبة أو سلبية كاذبة؛ لذلك غالباً ما يلجأ إلى اعتماد الطرائق الراضة كبزل السلى بعد النتائج الإيجابية باستخدام الـ DNA الجنيني الحر.

لا يوجد حتى الآن علاج طبي لمتلازمة داون، ولكن قد يستفيد الأطفال المصابون من الرعاية الصحية والدعم المبكرين، كعلاج النطق والعلاج الفيزيائي. ومن الملاحظ أن متوسط العمر المتوقع للأشخاص المصابين قد تحسن في العقود الأخيرة، ويسعى العلماء والباحثون إلى ايجاد نموذج إسكات جيني يحاكي نموذج تعطيل الصبغي inactivation XX لدى إناث الثدييات لحل مشكلة التعبير الجيني الإضافي القائم لدى الأفراد حاملي هذه المتلازمة.

٢- تثلث الصبغي ١٨ (Trisomy 18) أو متلازمة إدوارد Edwards syndrome:

وصف الطبيب إدوارد وزملاؤه عام ١٩٦٠ متلازمة تثلث الصبغي ١٨ أول مرة، وتعد هذه المتلازمة ثاني متلازمة قابلة للحياة تصيب الصبغيات الجسمية بعد متلازمة داون. وتعد اضطراباً مجينياً خطراً ناجماً عن وجود صبغي ١٨ زائد في جميع خلايا الجسم أو في بعضها، الأمر الذي يفضي إلى اضطراب نمو الجنين، نمواً سوياً وتهديد حياته. تجهض معظم الحمول المصابة بهذه المتلازمة أو أنها تولد ميتة، وغالباً ما تكون لدى الإناث فرصة أعلى من الذكور للبقاء حية. من السمات المميزة لمتلازمة إدوارد الاضطراب الحركي النفسي ونقص النمو، وصغر الرأس microcephaly (صَعَل) وصغر المقلة microphthalmia، وتشوه الأذنين، وصغر الفك والفم، وقبضة مشدودة مع أصابع متراكبة بشكل مميز،



الشكل (٦): صور توضيحية لطفل يحمل متلازمة إدوارد (تثلث الصبغي ١٨): يبدو صغر الفم والفك وصغر المقلة وتشوه الأذنين وقص قصير كما تلاحظ اليدان مشدودتان والأصابع مضمومة على نحو غير طبيعي (السبابة فوق الإصبع الوسطى والإصبع الخامسة فوق الإصبع الرابعة) قدم مقوسة مع بروز في عظم العقب

وغيرها من التشوهات الخلقية (الشكل ٦).

وبسبب العديد من المشاكل الطبية التي تهدد الحياة، يموت كثير من المصابين بالتثلث الصبغي ١٨ خلال الشهر الأول من العمر، ويعيش ما بين ٥ إلى ١٠ في المئة فقط من الأطفال المصابين بهذه المتلازمة حتى نهاية عامهم الأول، وغالباً ما يكون لدى هؤلاء الأطفال تعويق عقلي شديد.

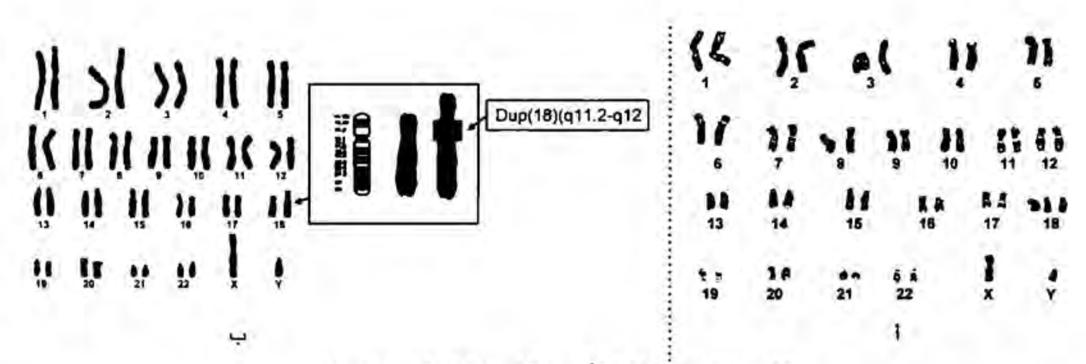
يقدر معدل حدوث متلازمة إدوارد بـ ١ لكل ٥٠٠٠ ولادة حية، تكون هذه النسبة غالباً أعلى في أثناء الحمول. وجدير بالذكر أن نسب حدوث التثلثات الصبغية الجسمية (١٣، ١٨، ٢١) على نحو عام ترتفع لتصل إلى معدل ١٠ أضعاف في الأمهات فوق سن الأربعين من العمر.

ويعود سبب وجود الصبغي ١٨ الزائد إلى حدوث خطأ في أثناء الانقسام الخلوي (ظاهرة عدم الانفصال الصبغي) إما في أثناء تشكل الأعراس، وإما في المراحل المبكرة من انقسام البيضة الملقحة. تُلاحظ ثلاثة أنماط مختلفة لمتلازمة إدوارد وهي:

١- الشكل الكامل: يؤلف ٩٤٪ من الحالات وتكون جميع خلايا الجسم حاوية ثلاث نسخ كاملة من الصبغي ١٨ عوضاً عن نسختين اثنتين. ويموت معظم الأطفال حاملي هذا النمط غالباً قبل سن الطفولة.

٢- الشكل الفسيفسائي: يُلاحظ في نحو ٥٪ من الأطفال حاملي هذه المتلازمة بعض الخلايا التي تملك ثلاث نسخ من الصبغي ١٨، في حين تملك باقي الخلايا نسختين اثنتين فقط.

٣- تثلث الصبغي ١٨ الجزئي: وهي حالة نادرة، إذ قد يحدث



الشكل (٧): يوضح أنماطاً صبغية لحالات تثلث الصبغي ١٨.
A: النمط الصبغي لذكر يحمل تثلث الصبغي ١٨ من الشكل الكامل إذ يُلاحظ وجود ٣ نسخ كاملة من الصبغي ١٨ وتكون الصيغة الصبغية كالآتي: XY,+18, 47.
B: النمط الصبغي لمتلازمة إدوارد ناجمة عن تثلث الصبغي ١٨ الجزئي.

انتقال جزء من الذراع الطويلة للصبغي ١٨- أو كامل الذراع- إلى أحد الصبغيات الأخرى في أثناء تشكل الأعراس أو في أثناء المراحل المبكرة من انقسام البيضة الملقحة، أو أنه يحدث نتيجة لتضاعفها (الشكل ٧).

وكما في متلازمة داون تشخص معظم حالات تثلث الصبغي ١٨ قبل الولادة بالفحوص المصلية للأم الحامل (الجدول١)، وكذلك إجراء النمط الصبغي للجنين karyotype بأخذ عينة من السائل السلوي أو من الزغابات المشيمائية.

٣- متلازمة تثلث الصبغي ١٣ متلازمة باتو Patau syndrome (Trisomy13):

هي اضطراب صبغي ناجم عن اختلال الجرعة الصبغية في الصبغي ١٣ حيث يكون في المصاب ثلاث نسخ منه، ويسبب تعويقاً ذهنياً شديداً وعيوباً جسديّة في أجزاء كثيرة من الجسم. وغالباً ما يكون لدى الأفراد عيوب في القلب والدماغ

الشكل (٨): صور توضيحية تظهر المظاهر والسمات المميزة لمتلازمة باتو.
A: كثرة الأصابع (عنش) في اليدين. B: polydactyly كثرة الأصابع في القدمين (سمة أقل انتشاراً منها في اليدين). C: نقص تنسج في أوسط القدم. D: يلاحظ إلى اليمين أذنان منخفضتان وجبين مائل ويُلاحظ إلى اليسار الرأس الصغير والشفة المشقوقة والحنك المشقوق وكذلك تشوه الأذنين

والجهاز البولي، كما تكون أعينهم صغيرة جداً microphthalmiaأو ضعيفة التطور، ويكون الرأس صغيراً microcephaly، ولديهم أصابع إضافية في القدمين أو اليدين، وشفة مشقوقة cleft lip مع الحنك المشقوق cleft palate أو من دون ذلك، ويعانون ضعفاً عضلياً (نقص المقوية (التوتر) hypotonia) (الشكل ٨).

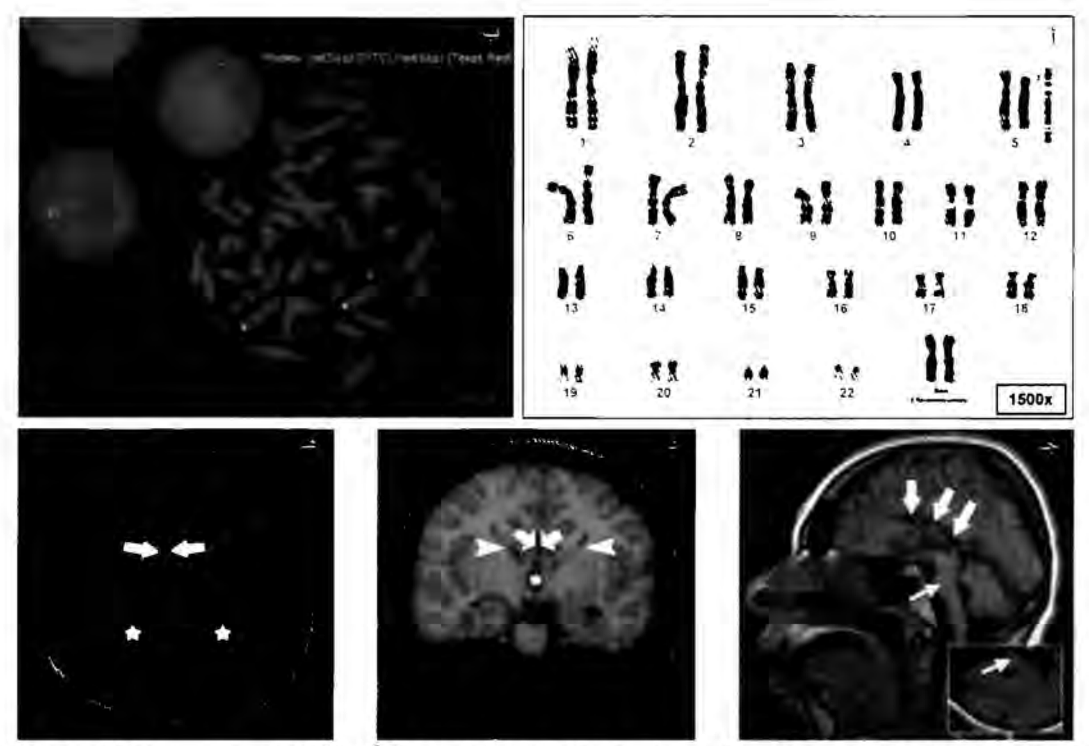
يموت العديد من الرضع المصابين بالتثلث الصبغي ١٣ في الأيام أو الأسابيع الأولى من الحياة، في حين يكمل بين ٥٪ و ١٠٪ منهم عامهم الأول. تقدر نسبة وقوع هذه المتلازمة بـ ١ إلى ١٦٠٠٠ من المواليد الأحياء. وكما في تثلث الصبغي ١٨ يُلاحظ ثلاثة أشكال مميزة في تثلث الصبغي ١٣: الشكل الكامل والشكل الفسيفسائي والتثلث الجزئي. وترجع أسباب وجود نسخة إضافية من الصبغي ١٣ إلى ظاهرة عدم الانفصال الصبغي في أثناء الانقسام الخلوي أو في المراحل المبكرة من انقسام البييضة الملقحة.

يتم تقصي هذه المتلازمة لدى الأم الحامل ابتداءً من الأسبوع العاشر من الحمل ولغاية الأسبوع الرابع عشر، إذ تجرى مجموعة من الفحوص الدموية (الجدول ١)، وكذلك التصوير بالأمواج فوق الصوتية، وحين الشك في وجود هذه المتلازمة يلجأ إلى تحليل النمط الصبغي لخلايا الجنين التي نحصل عليها ببزل السائل السلوي أو أخذ خزعة من الزغابات المشيمائية.

٤- متلازمة خبن الذراع القصيرة للصبغي ٥ (deletion) 5p syndrome:

وصف هذه المتلازمة أول مرة Lejeune وزملاؤه عام ١٩٦٣، وتدعى أيضاً متلازمة مواء الهرة cri du chat، وتنجم عن حدوث خَبْن (حذف) كل الذراع القصيرة من الصبغي رقم ٥ أو جزء منه فقط (الشكل ٩).

وتتفاوت حدة الأعراض وشدتها تبعاً لحجم الجزء المحذوف؛ فكلما كبر هذا الجزء كان التعويق الذهني وتأخر



الشكل (٩) : A: النمط الصبغي لمتلازمة خبن الذراع القصيرة للصبغي ٥ . يظهر الشكل النمط الصبغي وفقاً لتقانة التعصيب التريسيني والتلوين بغيمزا وبالتكبير X1500 لأنثى لديها حذف انتهائي في الذراع القصيرة من الصبغي ٥. ويشير السهم إلى مكان الحذف. وتكتب الصيغة الصبغية كالآتي 46,XX,del(5)(p15).
B: صورة باستخدام تقانة التهجين في الموضع التألقي FISH وباستخدام مسابير نوعية لمنطقة التيلومير من الصبغي ٥ (أحمر: للذراع القصيرة وأخضر للذراع الطويلة). ويظهر الشكل عدم وجود إشارة حمراء دليلاً على وجود الحذف في الذراع القصيرة من الصبغي ٥ .

النمو أشد.

تعد هذه المتلازمة من الاضطرابات الصبغية الجسدية النادرة، بيد أنها بالمقابل تعد واحدة من أكثر متلازمات الخبن شيوعاً لدى البشر، إذ يقدر معدل حدوثها بـ ١ لكل ٢٠,٠٠٠ إلى ٥٠,٠٠٠ من الولدان الأحياء، وتحدث لدى الإناث أكثر من الذكور بنسبة ٣/٤.

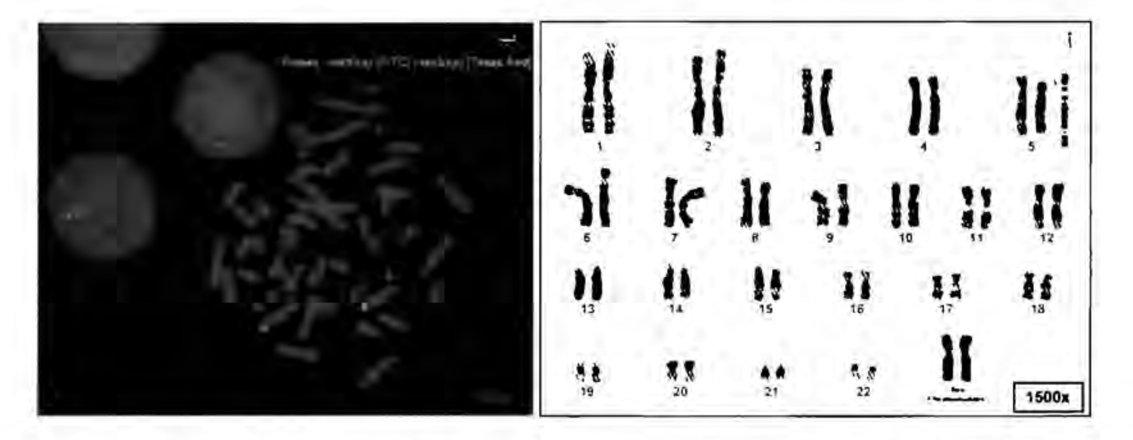
ترجع الأعراض المميزة في هذه المتلازمة في الغالب إلى فقد مجموعة من الجينات التي تقع على الذراع القصيرة من الصبغي ٥ ولا سيما الجين CTNN.2D الذي يعتقد ارتباطه الوثيق بالتعويق الذهني الشديد، وكذلك الجين HTERT الذي يسهم في المحافظة على نهايات الصبغي سليمة، ويؤدي حذفه إلى أمراض عقلية.

تتميز متلازمة خبن الذراع القصيرة للصبغي ٥ بمجموعة من السمات هي انخفاض وزن الولادة وصغر الرأس والوجه المستدير وفرط تباعد hypertelorism العينين وصغر الفك ووجود طيات فوق الموق وانخفاض الأذنين ونقص مقوية عضلي عام، فضلاً عن التخلف العقلي والنفسي الشديد، وتشوهات في العظام المحيطة بالسرج التركي sella turcica. ويولد بعض المصابين بعيوب كبيرة في أجهزة الجسم الأخرى سرعان ما تؤدي إلى الموت الذي يحدث في الغالب قبل إتمام الطفل عامه الأول. ويقدر معدل الوفيات الناجم عن هذه المتلازمة بـ ٦-٨٪. يعد البكاء بصوت ونبرة تشبه مواء القطط أحد أهم الأعراض التشخيصية المميزة لهذه المتلازمة، وهو يختفي في السنوات الأولى من الحياة، ويعود السبب في ظهور هذا النمط من البكاء إلى عدم نمو الحنجرة نمواً سوياً.

يحدث الخبن غالباً في أثناء تشكل الأعراس أو في أثناء المراحل المبكرة من النمو الجنيني، ولا يوجد في المصابين أي قصة عائلية سابقة لهذه المتلازمة. ويكون سبب الخبن حدوث كسر بصورة تلقائية في الذراع القصيرة من الصبغي٥ في أثناء الانقسام الخلوي.

تشخص متلازمة خبن الذراع القصيرة للصبغي ٥ بالاعتماد على المظاهر السريرية وبإجراء النمط الصبغي للمريض، وإذا أبدى النمط الصبغي نتائج طبيعية لا بد من اللجوء إلى الطرائق الخلوية الجزيئية مثل طريقة التهجين التألقي في الموضع (fluorescence in situ hybridization, FISH) من أجل تأكيد التشخيص (الشكل ١٠).

جدير بالذكر أن الأفراد الذين يعانون متلازمة خبن الذراع القصيرة للصبغي ٥ لديهم صعوبة في اللغة، ويتعلم العديد منهم بعض المهارات اللفظية ويصبحون قادرين على



الشكل (١٠) A : النمط النووي لمتلازمة خبن الذراع القصيرة للصبغي ٥ . يظهر الشكل النمط النووي وفقاً لتقانة التعصيب التريسيني والتلوين بغيمزا وبالتكبير 1500 X لأنثى لديها حذف انتهائي في الذراع القصيرة من الصبغي ٥ . ويشير السهم إلى مكان الحذف. وتكتب الصيغة الصبغية كالآتي 46,XX,del(5)(p15)

التواصل، في حين يستطيع غيرهم أن يعبر عن نفسه بإيماءات أو بلغة الإشارة.

يوجه العلاج على الأخص نحو مشاكل الجهاز التنفسي والقلب. ويعالج التعويق الذهني والجسدي بنهج متعدد الجوانب يشمل العلاج الطبيعي والعلاج المهني وعلاج النطق. إذ يساعد علاج النطق ولغة الإشارة الطفل على التواصل على نحو أفضل، وتلاحظ العدوانية الشديدة في الأطفال الذين لا يستطيعون التواصل، كما يساعد العلاج المهني الأطفال الذين يعانون التخلف العقلي على أن يصبحوا مكتفين ذاتياً، وتسهم المعالجة الفيزيائية في تطوير حركة العضلات على نحو أفضل.

٥- متلازمة XYY،

كشف أفري ساندبرغ Avery Sandberg وزملاؤه أول حالة لمتلازمة ثنائي Y (فرط الذكورة) عام ١٩٦١ اتفاقاً، وذلك لدى والد طفل يحمل متلازمة داون.

تظهر هذه المتلازمة بنسبة ١ في كل ١٠٠٠ ذكر حي. يكون تطور نمو حديثي الولادة المصابين طبيعياً في البداية، لكن سرعان ما يتزايد مع بداية مرحلة الطفولة، فيزيد معدل الطول النهائي لديهم ٧ سم على المعدل الطبيعي، وغالباً ما يكون معدل هرمون التستوستيرون أعلى من المعدل الطبيعي، وينخفض حاصل الذكاء IQ قليلاً عن المعدل العام، كما يتميز حاملو هذه المتلازمة بضخامة أسنانهم.

ترافق هذه المتلازمة اضطراباتٌ وظيفية، فقد أظهرت الدراسات أن الذكور ذوي الصيغة الصبغية XYY (الشكل ١١) يميلون إلى ارتكاب جرائم العنف، كما أن هنالك ما يثبت وجود اضطرابات سلوكية صغرى، كفرط النشاط واضطرابات الانتباه وعدم التركيز وقصور التعلم. يتباين حملة هذه

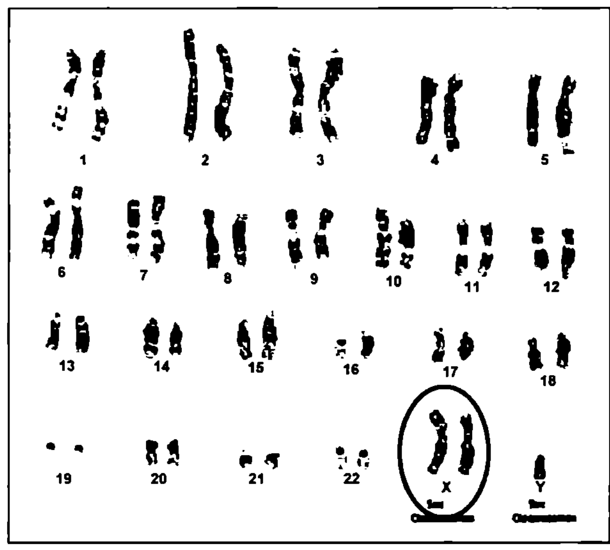
الشكل (١١): النمط الصبغي لمريض يحمل متلازمة ثنائي Y وفقاً لتقانة التعصيب التريسيني والتلوين بغيمزا (GTG). ويبدو بوضوح وجود صبغيين Y عوضاً عن صبغي واحد.

المتلازمة في درجة الخصوبة وأغلبهم مخصبون.

يرجع اختلال الصيغة الصبغية لدى هؤلاء المرضى إلى حادثة عدم انفصال الصبغيات عند الأب حيث ينشأ الصبغي Y الإضافي نتيجة عدم انفصال الصبغيين YY في مرحلة الانقسام المنصف الثاني أو في أثناء انقسام البييضة المخصبة (الشكل ١٢) و (الشكل ١٣).

٦- متلازمة كلاينفيلتر XXY،

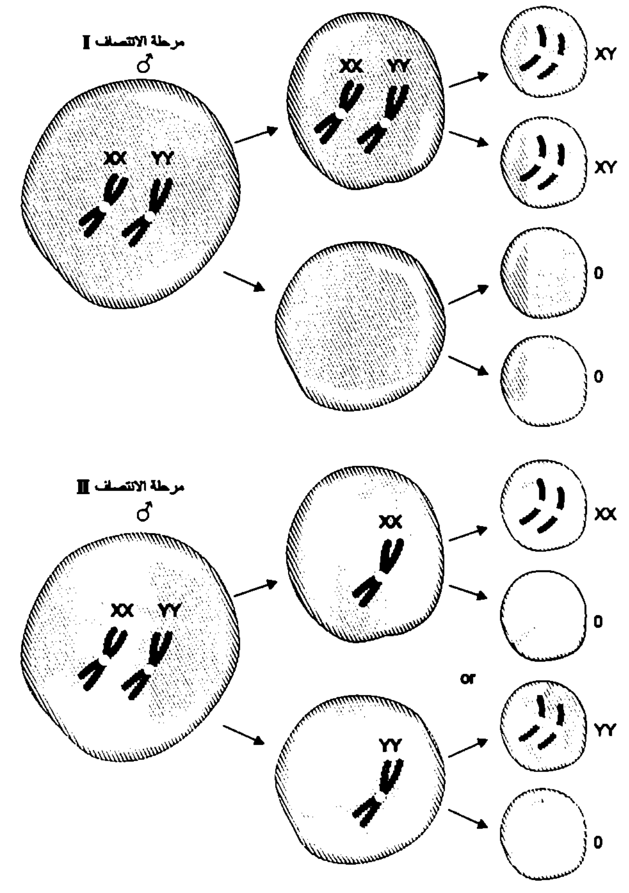
وصف الطبيب هاري كلاينفيلتر Harry Klinefelter وزملاؤه عام ١٩٤٢ هذه المتلازمة أول مرة، وسميت باسمه لاحقاً. وهي لا تظهر إلا في الذكور، وغالباً ما تلاحظ عند سن البلوغ، ولم يعرف النمط الصبغي لهذه المتلازمة إلا في عام ١٩٥٩ حين تبين أنّ خلايا حاملي هذه المتلازمة تحوي



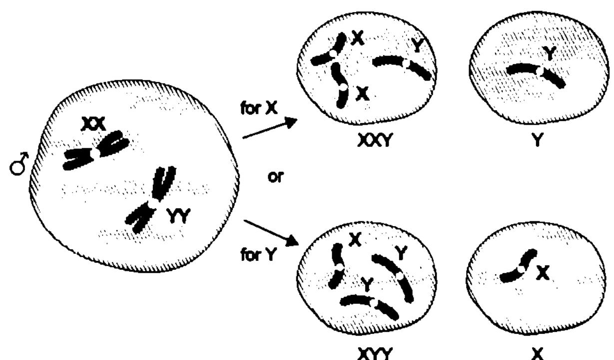
الشكل (١٤): النمط الصبغي المميز لأحد مرضى متلازمة كلاينفيلتير وفقاً لتقانة التعصيب التريسيني والتلوين بغيمزا GTG-banding. حيث يلاحظ في هذا النمط الصبغي وجود صبغي X إضافي، ويكون العدد الكلي للصبغيات ٤٧

صبغياً جنسياً زائداً هو الصبغي X، وبالتالي تصبح الصيغة الصبغية XXY (الشكل ١٤).

تعد متلازمة كلاينفيلتر من أكثر الاضطرابات الصبغية شيوعاً في المجتمع ولا سيما التي ترافق العقم؛ إذ تظهر بنسبة ١ في كل ٥٠٠ إلى ١٠٠٠ من حديثي الولادة الذكور في عموم السكان، وربما تصل إلى ١ من ٢٠ مريضاً مراجعاً لعيادات العقم. وتختلف الأعراض من حالة إلى أخرى، وربما لا تكون الحالة واضحة حتى البلوغ واكتشاف العقم ثم البحث عن السبب. ويوضع التشخيص قبل الولادة بإجراء النمط الصبغي للجنين بعد أخذ عينة من الزغابات المشيمائية أو الخلايا السلوية، أو في مرحلة الطفولة وسن البلوغ نتيجة ظهور بعض الأعراض التي تستدعي إجراء الدراسة الوراثية الخلوية، مثل التأخر اللغوي مع صعوبات في التعلم ومشاكل سلوكية، وتأخر ظهور الصفات الجنسية الثانوية، أو بعد الزواج من أجل تقصي سبب العقم. كما يمكن التشخيص بالاعتماد على الدراسات الوراثية الخلوية الجزيئية، مثل طريقة التهجين التألقي في الموضع fluorescence in-situ hybridization (FISH)، أو الاعتماد على طريقة المصفوفة الدقيقة microarray. ويتميز الذكور المصابون بهذه المتلازمة بصغر حجم الخصى (ثلث الحجم الطبيعي)، ونقص الهرمونات الذكورية (الأندروجينات) Androgenes،وعدم احتواء السائل المنوي على النطاف، وتأخر ظهور بعض الصفات الجنسية الثانوية أو عدم ظهورها أبداً (كنمو شعر اللحى والجسد، ورخامة الصوت..) مع ظهور



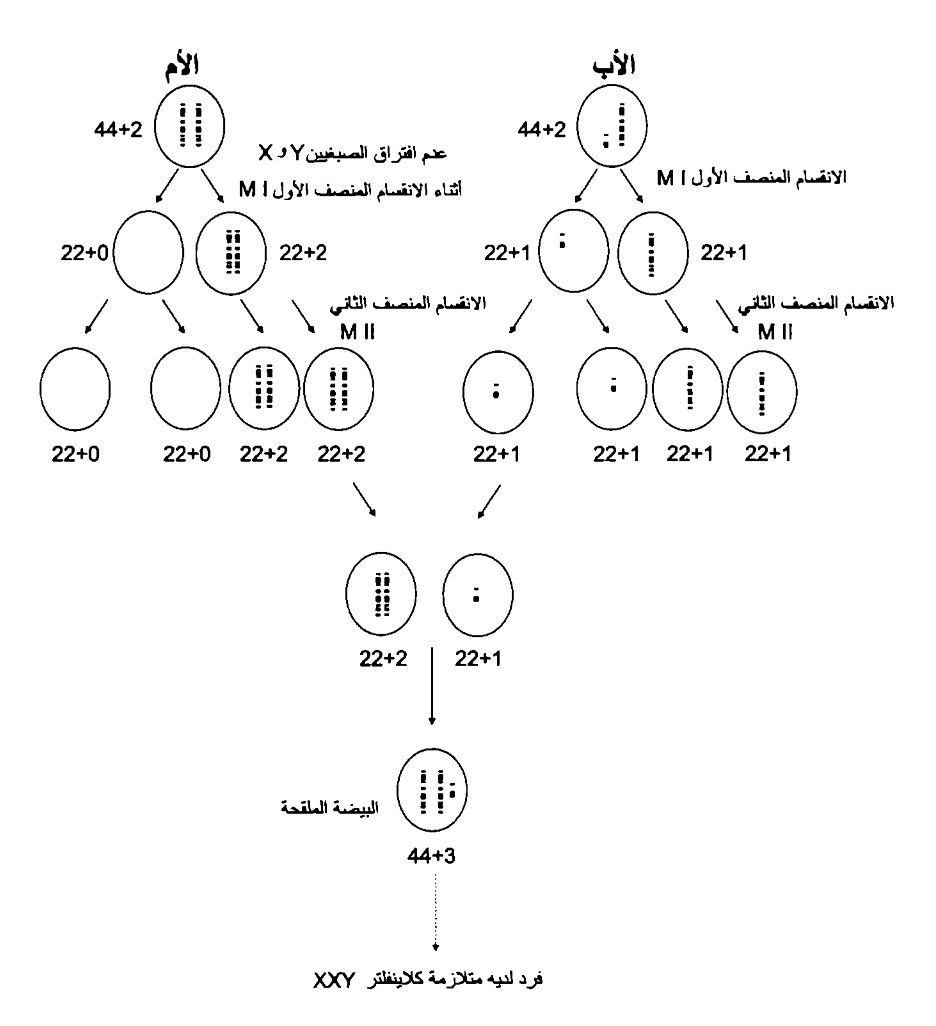
الشكل (١٢): رسم تخطيطي يظهر كيفية حدوث عملية عدم انفصال الصبغيات ضمن غدة الأب التناسلية في مرحلة الانقسام المنصف الثاني واحتمالات الأعراس الناتجة إذ يؤدي اخصاب النطفة الحاملة لصبغيين Y إلى إنتاج فرد يحمل متلازمة ثنائي Y في حين سيؤدي إخصاب النطفة الحاملة لصبغيين X إلى إنتاج انثى تحمل متلازمة XXX وفي حالة اخصاب النطفة التي لا تحمل اي صبغي جنسي والمشار إليها في الشكل بـ (٠) فإن ذلك سيؤدي إلى إنتاج انثى تحمل متلازمة تيرنر X٠



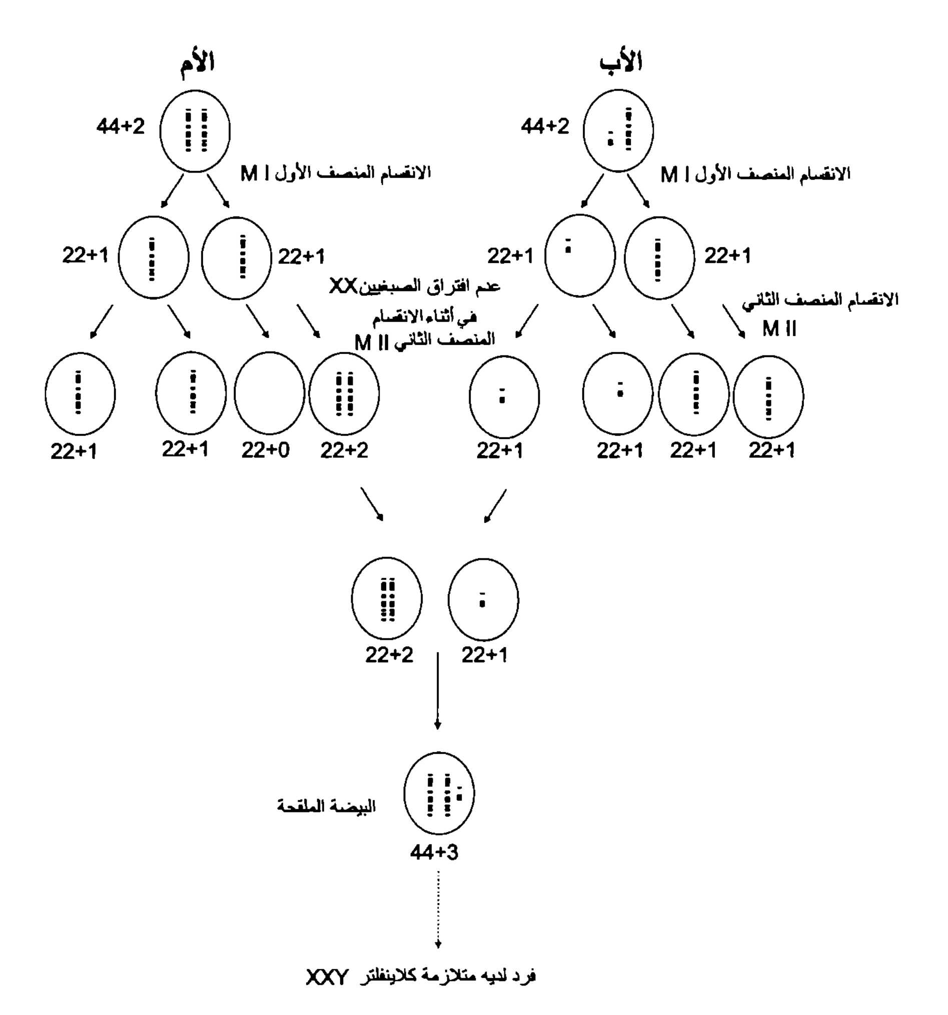
الشكل (١٣): يبين كيفية حصول النسج على عدد غير متوازن من الصبغيات وبالتالي حدوث حالة الفسيفسائية أو التزيق وذلك نتيجة عدم انفصال الصبغيات في اثناء عملية الانقسام الخيطي للبيضة المخصبة. فحين حدوث عدم انفصال بين كروماتيدي الصبغي Y ستنتج خلايا فيها صبغيين Y اضافة للصبغي X وخلايا تحمل صبغي X واحد. أما حين حدوث عدم انفصال بين كروماتيدي chromatid الصبغي X فإنّ ذلك سيؤدي إلى حصول بعض الخلايا على صبغيين X إضافة للصبغي Y وخلايا تحمل صبغي Y واحد وهذه غالباً ما تلبث أن تتلاشى ليبقى الخط الخلوي XXY وبالتالي تظهر على المريض أعراض متلازمة كلاينفلتر

بعض الصفات الجنسية الأنثوية كنمو الأثداء. ويبدي حملة هذه المتلازمة عدم تناسق في طول الأطراف التي تكون أطول مما في الذكور الأسوياء بنحو ٥-١١ سنتيمتراً، ويكونون متوسطي الذكاء ويكون تأقلمهم ضمن المجتمع طبيعياً، كما قد يقضون حياتهم كلها من دون ظهور أي أعراض سوى حالة العقم، ويبدي بعضهم تأخراً عقلياً بسيطاً مع اضطرابات عاطفية واجتماعية. ويظهر لدى نحو ٨٠ ٪ من حملة هذه المتلازمة انخفاض واضح في كمية هرمون التستسترون في المصل؛ لذلك فإن حملة هذه المتلازمة يخضعون لمعالجة هرمونية للتخفيف من أعراض العوز الهرموني، كما تكون نسبة الهرمونات FSH, LH أعلى من المعدل الطبيعي، وقد تكون مقادير هرمون الـ FSH مرتفعة جداً. ويبدي الفحص النسيجي تليفاً في الأنابيب المنوية مع ضمور واضح وفرط تنسج Hyperplasia في خلايا ليديغ. ومع أن حملة هذه المتلازمة يتميزون بحالة انعدام النطاف Azoospermia ويعانون العقم تشير بعض المراجع إلى وجود بعض الحالات التي أنجب فيها هؤلاء المرضى على نحو طبيعي ومن دون الاستفادة من التقانات الطبية المساعدة على الإنجاب، ويدل هذا الأمر على احتمال وجود عدد قليل من النطاف ضمن خصى المصابين بهذه المتلازمة، ومع انتشار التقانات الطبية المساعدة على الإنجاب كتقانة ICSI فإن ذلك يمنح الأمل من جديد لهذه الفئة من المرضى في الإنجاب.

يُعتقد أن الصبغي X الزائد يأتي من حادثة عدم انفصال الصبغيات عند أحد الأبوين، ويعتقد أن ٦٧٪ من الحالات تحدث نتيجة عدم انفصال الصبغيين XX عند الأم، وأن ٣٣٪ من الحالات عند الأب، وكما في متلازمة داون فإنه يبدو أن الصبغيات في البييضات الكهلة أكثر قابلية لحادثة عدم الانفصال هذه، ولم يلاحظ تأثير واضح لكبر عمر الأب في هذه المتلازمة (الأشكال ١٥ و ١٦ و ١٧).



الشكل (١٥): مخطط يبين تشكل الصيغة XXY بفعل حادثة عدم الانفصال الصبغي خلال الانقسام المنصف الأول عند الأم



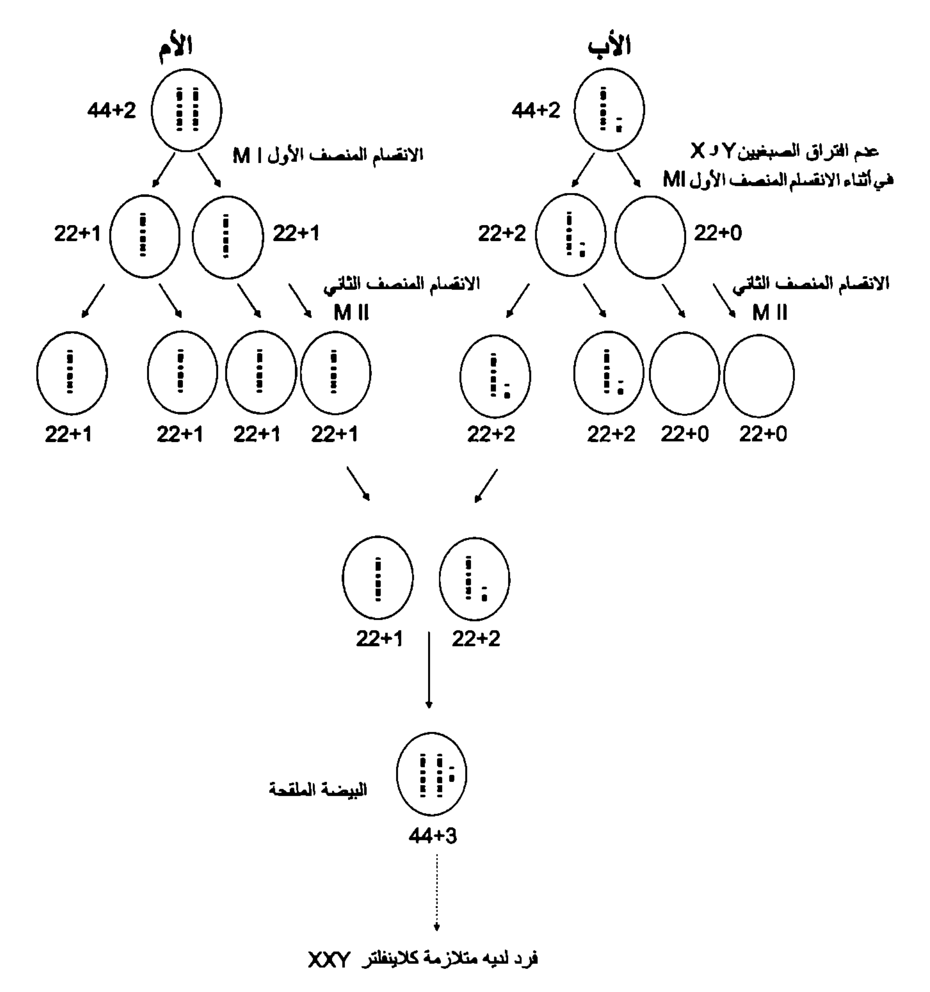
الشكل (١٦): مخطط يظهر تشكل الصيغة XXY بفعل حادثة عدم الانفصال الصبغي في أثناء الانقسام المنصف الثاني عند الأم.

قد تحدث الحالة الفسيفسائية XXY/46,XY,47 بسبب عدم انفصال الصبغيات الجنسية في التركيب XXY في مرحلة الانقسام الفتيلي mitosis في المراحل المبكرة من انقسام البيضة الملقحة، أو بسبب تلكؤ الصبغي X في الهجرة وفقدانه في هيولى الخليّة الأمر الذي يؤدي إلى تشكل خطين أو أكثر من الخطوط الخلويّة cell lines وهو ما يعرف بالتزيق (الفسيفسائية)، ويوضح الشكل (١٨) كيفيّة تشكل هذه الحالة.

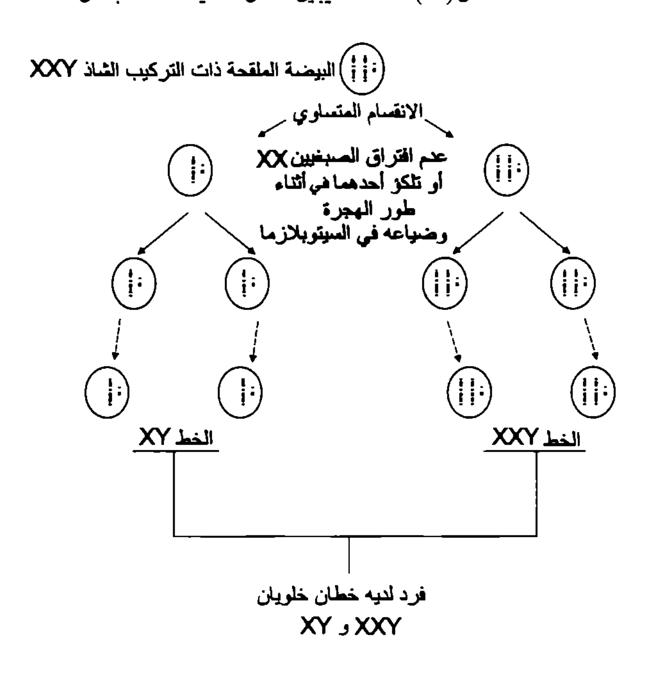
تؤكد الدراسات أن الصبغي الجنسي X الزائد يكون سبباً في اضطراب تمايز الخصية إضافة إلى أنَّ بعض جيناته (لأنه يُعدّ خاملاً وراثياً بحسب نظرية ليون) قد تكون فعّالة مما يُخل في التوازن الجيني بين الجينات الجنسية والجينات الجسدية، ويؤدي إلى حالة العقم غالباً. وقد قدّم العزل الجزيئي لعدد من الجينات الوظيفية من كلا الصبغيين X و Y إثباتاً لهذه الفرضية استناداً إلى أن الجينات المتماثلة المحمولة على الصبغي X تبقى فعّالة ولا يصيبها الخمول كبقية الصبغي X، وبالتالي فإن زيادة تعبيرها عند حملة هذه المتلازمة أمر متوقع. ومن الأمثلة على ذلك الجين SHOX، الذي يسبب على الأرجح طول القامة الظاهر غالباً لدى المصابين بهذه المتلازمة.

٧- متلازمات XXXY و XXXXY:

يُلاحظ لدى بعض المصابين بمتلازمة كلاينفيلتر أن لديهم أكثر من صبغي جنسي إضافي في كل خلية (XXXY أو XXXXY)، تدعى هذه الحالات غالباً بمتفاوتات متلازمة كلاينفيلتر(variants of Klinefelter syndrome)، وتظهر فيها علامات وأعراض أكثر شدة من متلازمة كلاينفيلتر المدرسية (الكلاسيكية). إذ ترتبط متفاوتات متلازمة كلاينفيلتر بالتعويق الذهني ومشاكل شديدة في الكلام، كما تتسم بخلل في التطور الجنسي للذكور، مثل صغر الخصية microorchidism ونقص تنسج كيس الصفن hypoplasia of the scrotum، وسمات الوجه المميزة، كالأنف المسطح والطية فوق الموق epicanthus والرقبة القصيرة وعدم تناظر الوجه facial asymmetry، فضلاً عن تشوهات في الهيكل العظمي مثل تقوس العمود الفقري، والتحام العظمين الكعبري



الشكل (١٧): مخطط يبين تشكل الصيغة XXY بفعل حادثة عدم الانفصال الصبغي في أثناء الانقسام المنصف الأول عند الأب



الشكل (١٨): مخطط يوضح تشكل الخطين الخلويين XY/XXY ينجم عنه فرد يحمل متلازمة كلاينفلتر الحالة الفسيفسائية

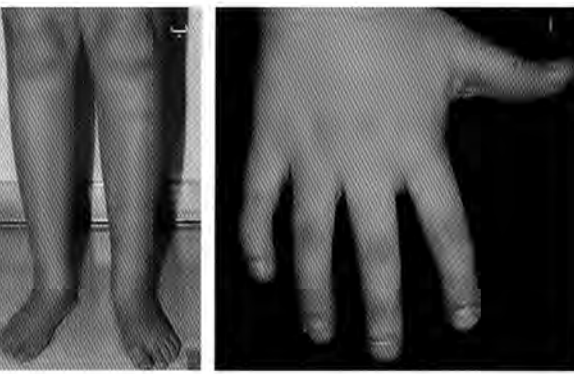
والزندي، وخلل تنسج المشاش، وانحراف الإصبع الخامسة في اليد، وورك روحاء coxa valga، وضعف التنسيق. ويلاحظ على العموم أنه كلما زاد عدد الصبغيات الجنسية الإضافية زاد خطر المشاكل الصحية (الشكل ١٩).

ومع التقدم في السن قد تظهر مظاهر أخرى أيضاً، مثل اعتلال المفاصل والسمنة والمشاكل السلوكية، مثل فرط النشاط والتهيج والقلق وعدم النضج والسلبية والغضب ومشاكل في التواصل الاجتماعي. تحدث حالات 48,XXXY بنسبة ١ لكل ١٧,٠٠٠ ولغاية ٥٠,٠٠٠ من الولدان الذكور، في حين تحدث حالات 49,XXXXY بنسبة أقل ويصل إلى ١ لكل ٨٥,٠٠٠ ولغاية ١٠٠,٠٠٠ من الولدان الذكور. ويرجع حدوث متلازمات 48,XXXY و49,XXXXY إلى المصادفة (حوادث عشوائية) في أثناء تشكل الأعراس، إذ يؤدي حدوث عدم انفصال الصبغيات المتماثلة خلال الانقسام المنصف الأول أو عدم انفصال شقي الصبغي المتآخيين sister chromatids خلال الانقسام المنصف الثاني إلى تشكل أعراس

تحمل عدداً غير سوي من الصبغيات. إذ يحدث عدم انفصال الصبغيات على نحو متعاقب في أثناء تشكل النطاف ويعطي أعراساً تحمل (XXY)، وبالتالي تعطي لدى الإخصاب فرداً يحمل الصيغة الصبغية 48، XXXY (الشكل ٢٠).

ويؤدي حدوث عدم انفصال متعاقب للصبغيات X في أثناء الانقسام المنصف الأول والثاني للخلية البيضية إلى إعطاء خلايا تحمل (XXXX)، وبالتالي تعطي لدى الإخصاب فرداً يحمل الصيغة الصبغية 49، XXXXY (الشكل ٢١).

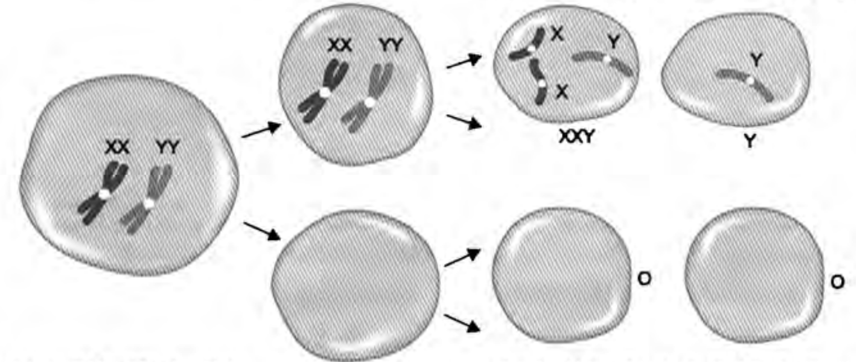
تشخص المتلازمات 48,XXXY و49,XXXXY غالباً بإجراء فحص النمط الصبغي، أو بالاعتماد على الطرائق الجزيئية، مثل طريقة الـ Chromosomal microarray (CMA) التي تعتمد على تحديد زيادة الصبغيات أو نقصها عامة أو في أجزاء من الصبغيات. وتستخدم في هذه الطريقة رقائق دقيقة microchip تحوي مسابير موسومة خاصة ترتبط بمناطق محددة من الصبغي. يوضع التشخيص في أي وقت من قبل الولادة حتى سن البلوغ، وذلك تبعاً لشدة الأعراض.



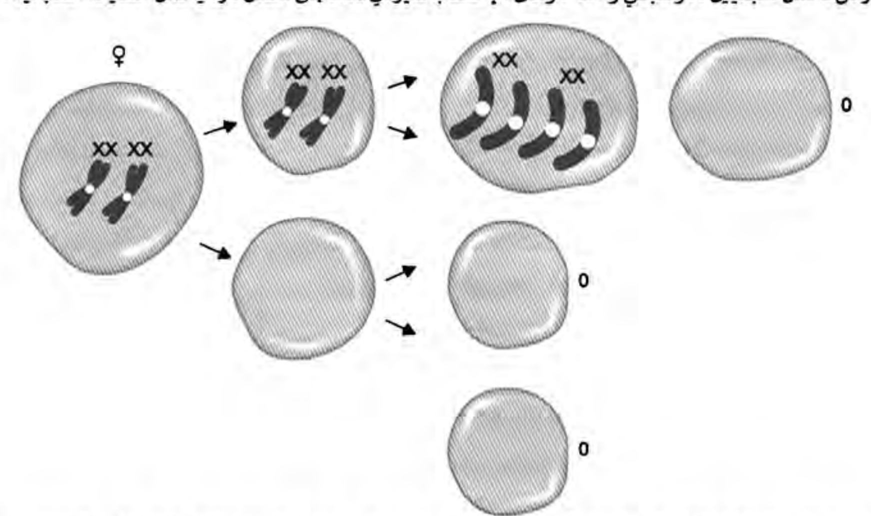




الشكل (١٩): صور تضم بعض السمات الجسدية لدى الأفراد الحاملين لمتلازمات XXXY و XXXXY
A : انحراف الإصبع الخامسة B : مرفق بارز مع فرط مرونة.
C: نقص الكتلة العضلية في كل من الساقين والفخذين ، اقدام مسطحة



الشكل (٢٠): رسم توضيحي يظهر آلية تشكل اعراس تحمل XXY . يؤدي حدوث عدم انفصال صبغي متعاقب في أثناء الانقسام المنصف الأول والثاني إلى تشكل أعراس تحمل صبغيين X وصبغي واحد Yولدى الإخصاب سيؤدي ذلك إلى تشكل فرد يحمل الصيغة الصبغيةY48,XXX



الشكل (٢١): رسم تخطيطي يوضح آلية تشكل أعراس تحمل XXXX . يؤدي تعاقب عدم انفصال الصبغيات X في أثناء الانقسام المنصف للخلية البيضية إلى تشكل أعراس تحمل أربعة صبغيات X ولدى الإخصاب تنشأ أفراد تحمل الصيغة الصبغية 49,XXXXY.

يحتاج المرضى الذين يعانون من هذه المتلازمات إلى إشراف فريق طبي متعدد الاختصاصات، يشمل اختصاصيي القلب والعصبية والغدد الصم والطب النفسي.

٨ - متلازمات XXX و XXXX رباعيات الصبغي X (تثلث الصبغي X):

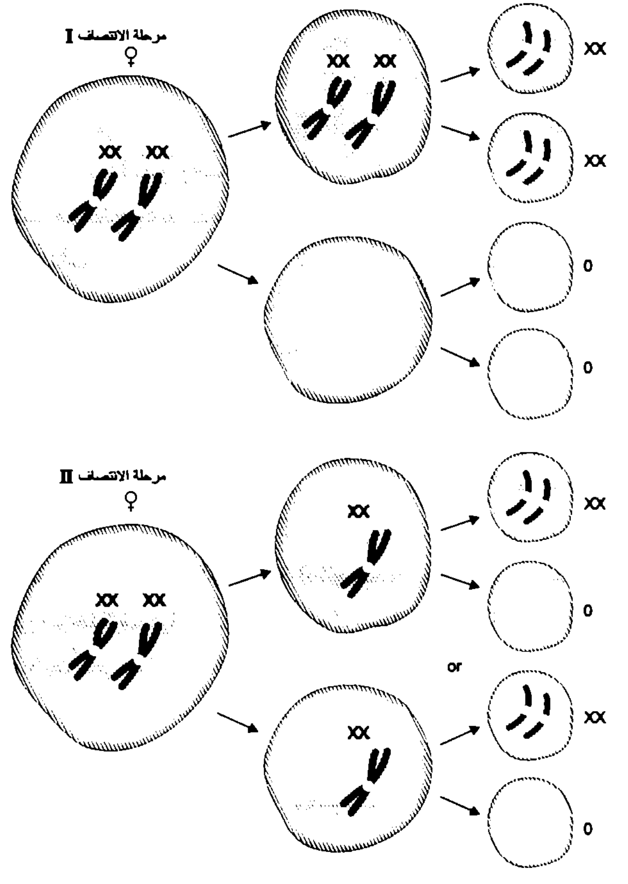
ينجم تثلث الصبغي X عن وجود صبغي X إضافي لدى الإناث، إذ تكون الصيغة الصبغية لديهن 48 XXX. وهو من أكثر الاضطرابات الصبغية شيوعاً لدى الإناث، ويحدث في نحو ١ من كل ١٠٠٠ أنثى حيّة.

وصفت هذه المتلازمة أول مرة عام ١٩٥٩ عند امرأة تبلغ من العمر ٣٥ عاماً لديها قدرات عقلية عادية وانقطاع الطمث الثانوي secondary amenorrhea في سن ١٩ من العمر. يتم تشخيص قرابة ١٠٪ فقط من حالات تثلث الصبغي X نظراً للأعراض الطفيفة التي تبديها المريضات، أو لعدم إبداء أي أعراض مميزة. تشمل السمات الواضحة والشائعة طول القامة؛ إذ تكون الفتيات في سن المراهقة أطول من قريناتهن، ولديهن طيات تعلو الموق ونقص مقوية عضلي، وانحناء الإصبع الخامسة clinodactyly. في معظم الحالات لا توجد مشاكل طبية مهمة وأكثرها شيوعاً حين وجودها تشوهات الجهاز البولي التناسلي كغياب الكلية وخلل التنسج الكلوي وتشوهات المبيض، وغالباً ما يكون لدى الطفلات المصابات بالتثلث الصبغي X معدلات أعلى من التأخر النفسي الحركي، مع زيادة خطر العجز المعرفي وعجز التعلم في سن المدرسة. وتكون السمات النفسية كضعف التركيز والانتباه واضطرابات المزاج كالقلق والاكتئاب وغيرها من الاضطرابات النفسية أكثر شيوعاً بين حاملات هذه المتلازمة.

يكون النمو الجنسي وسن بدء البلوغ طبيعيين، ومع ذلك يعد قصور المبيض المبكر Premature ovarian failure (POF) أحد الأعراض التي قد تعانيها المصابات، إذ يضعف إنتاج المبيض للهرمونات والبيوض قبل السن النموذجية لانقطاع الطمث (الإياس menopause).

يعتقد أنّ الأعراض المرافقة لمتلازمة تثلث الصبغي X تنجم عن فرط تعبير بعض الجينات، ولعل أبرزها مجموعة من الجينات الواقعة قرب الأطراف الانتهائية من الصبغي X وكذلك الجين short stature homeobox (SHOX) التي تكون قادرة على التعبير عن نفسها في الصبغيات X الثلاثة مؤدية إلى طول قامة الإناث المصابات.

ويعود سبب حدوث هذه المتلازمة إلى حادثة عدم الانفصال الصبغي في أثناء الانقسام المنصف المؤدي إلى تكون الأعراس الشكل (٢٢)، أو في أثناء الانقسام الخيطي للبيضة الملقحة post-zygotic nondisjunction والتي تفضي إلى تشكل الحالة الفسيفسائية. وكما في معظم حالات التثلث الصبغي فإن تقدم عمر الأم يعد من أهم مسببات هذه الحالات.



الشكل (٢٢):رسم توضيحي لآلية تشكل اختلال الصيغة الصبغية نتيجة عدم انفصال الصبغيات X في مبيضي الأم . إذ يؤدي عدم انفصال الصبغيين المتماثلين X في أثناء الانقسام المنصف الأول إلى تشكل أعراس تحمل صبغيين X وبالتالي تؤدي لدى الإخصاب بنطفة تحمل الصبغي X إلى تشكل انثى تحمل الصيغة الصبغية 47 XXX في حين يؤدي إخصاب تلك الأعراس بنطفة تحمل الصبغي Y إلى تشكل فرد يحمل متلازمة كلاينفلتير XXY,47. اما الأعراس التي لا تحمل اي صبغيات جنسية فإن اخصبت بنطفة تحمل الصبغي X فستعطي انثى تحمل متلازمة تورنر XO,45 وإن اخصبت بنطفة تحمل الصبغي Y فإن البيضة المخصبة تكون غير قادرة على متابعة انقسامها و لاتكون هذه الحالة متوافقة مع الحياة بالتالي فإنها تضمحل وتتلاشى.

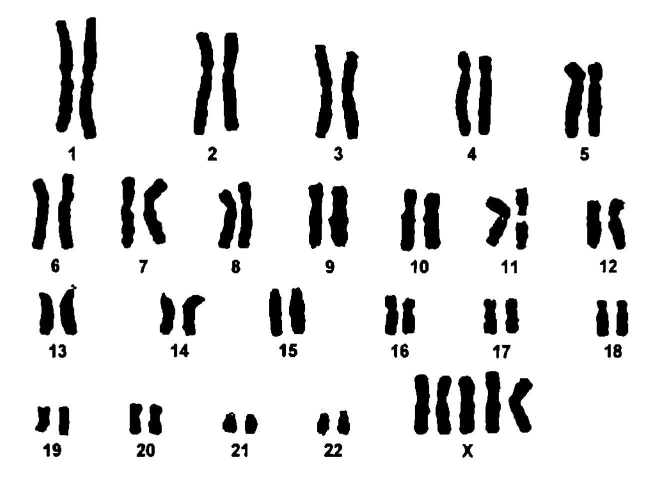
يعتمد في التشخيص على تحليل النمط الصبغي، ونظراً لتغير المظاهر الجسدية والنفسية لحاملات هذه المتلازمة فإنه عادة ما يجرى هذا التحليل لدى الإناث اللواتي يظهرن الاضطرابات التالية: تأخراً لغوياً و/ أو حركياً، ونقص المقوية العضلي العام وقامة طويلة، وقصور مبيض مبكراً، أو قصور المبيض الأولي Primary Ovarian Insufficiency ، وتعويقاً ذهنياً أو تعويقاً في التعلم، أو العجز في الانتباه والتركيز والقلق واضطرابات المزاج.

أما متلازمة XXXX أو ما تدعى رباعية الصبغي X فقد وصفت أول مرة عام ١٩٦٠. وتعد هذه المتلازمة من المتلازمات النادرة؛ إذ وصف حتى الآن نحو ١٠٠ حالة فقط عالمياً، منها ٦٠ حالة تم ذكرها في الأدب الطبي. وتكون الصيغة الصبغية للإناث الحاملات هذه المتلازمة XXXX ,٤٨. وتختلف الأعراض وتتنوع في المصابات، وتشابه متلازمة تثلث الصبغي X، وتشمل صعوبات طفيفة أو معتدلة في النطق والتعلم، وتأخراً في النمو، ومعالم وجه مميزة كطيات تعلو الموق وجسر أنف مسطح وفم صغير وحنك مقوس أو مشقوق وتشوهات في الأسنان، وتشمل أيضاً نقص المقوية والمرونة أو ارتخاء المفاصل وتشوهات في مفصل الفخذ وعيوباً في القلب، وخللاً في وظيفة المبيض. كما يلاحظ أن حاملات هذه المتلازمة يكن في الغالب طويلات القامة. يبلغ نحو ٥٠٪ من المريضات بلوغاً طبيعياً، في حين أن الـ ٥٠٪ الأخرى لا يصلن إلى هذه المرحلة مطلقاً، أو يحدث لديهن بلوغ جزئي من دون ظهور المميزات الجنسية الثانوية، أو أنهن يصلن إلى البلوغ الكامل ولكن مع عدم انتظام الدورة الشهرية و / أو انقطاع الطمث في مرحلة مبكرة (فترة المراهقة). ويغلب أن تعالج المصابات علاجاً هرمونياً بالإستروجين للحث على نمو الأثداء، وتحفيز تشكيل العظام ولمنع هشاشتها، ووفقاً للأعراض يمكن توجيه الدعم والعلاج المناسبين للحالة.

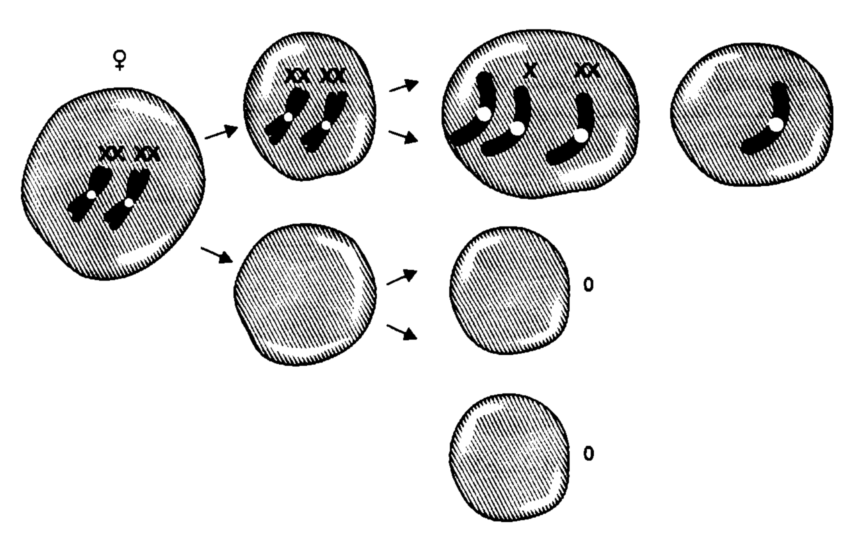
تحدث متلازمة رباعي الصبغي X نتيجة خطأ في الانقسام المنصف وحدوث عدم انفصال متتابع في الصبغي X في أثناء عملية تشكل الأعراس، ويتأكد التشخيص بإجراء النمط الصبغي.

٩- متلازمة XXXXX (خماسية الصبغي X):

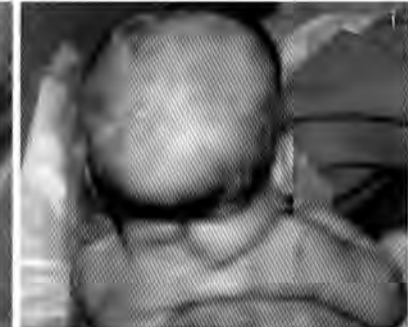
تعرف بخماسية X، وهي اضطراب صبغي نادر جداً تحمل فيه خلايا الإناث خمسة صبغيات X عوضاً عن اثنين (الشكل ٢٤). معدل تكرار هذه المتلازمة غير معروف على نحو عام، لكن يبدو أنها تظهر على أقل تقدير عند ١ من كل ١٠٠٠٠٠ امرأة. من أكثر السمات المميزة للمصابات بهذه المتلازمة الإعاقة الذهنية وقصر القامة وشذوذ قحفي. وقد تشمل بعض العيوب الجسدية الأخرى، مثل: الرأس الصغير وتشوهات الأذن والعينين مفرطتي التباعد والأنف العريض والرقبة القصيرة وفرط بسط المرفقين والتشوهات في



الشكل (٢٤): نمط صبغي وفقاً لتقانة التعصيب التربسيني والتلوين بغيمزا (GTG-banding) لفتاة مصابة بخماسية X. تظهر بوضوح وجود خمسة صبغيات X لديها.



االشكل (٢٣): شكل تخطيطي يوضح آلية تشكل بعض الاختلالات في الصيغة الصبغية. فإذا حدث عدم انفصال متعاقب للصبغي X ضمن مبيضي الأم فإن ذلك سيؤدي إلى تشكل أعراس تحمل ٣ صبغيات X فإن أخصبت هذه البيوض بنطاف تحمل الصبغي X فإنها ستعطي إناثاً تحمل متلازمة رباعية X (48,XXXX) أما إذا أخصبت بنطاف تحمل الصبغي Y فإنها ستعطي ذكوراً تحمل متلازمة XXXY48 . أما الأعراس التي تحمل صبغياً واحداً X فإنها ستعطي أفراداً سليمة (46,XY أو 46,XX)





الشكل (٢٥): صور توضح المظاهر السريرية لمتلازمة تيرنر. A تبدو الرقبة الوتراء المتمثلة بجلد زائد على الرقبة. B و C تبدو الوذمات اللمفية على القدمين واليدين

الأسنان والحنك المشقوق وانحراف الإصبع الخامسة وتشوهات في القدمين وعيوب في القلب.

ويعتقد أن الخلل في الصيغة الصبغية ينجم عن أخطاء تحدث في أثناء الانقسام المنصف سواء لدى الأم أم لدى كل من الأم والأب.

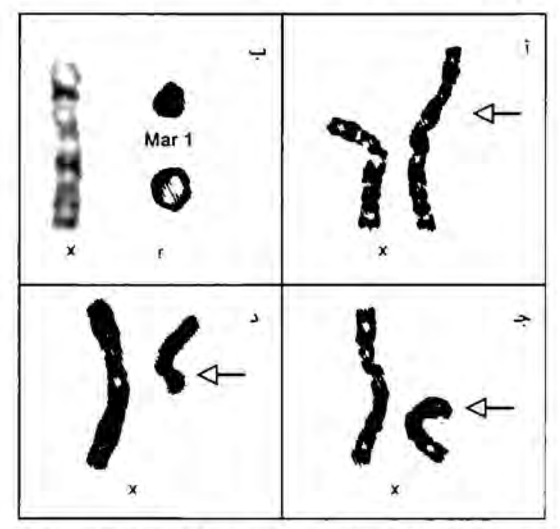
١٠- متلازمة تيرنر Turner syndrome (XO)،

اضطراب يصيب الإناث، ينجم عن فقد كامل الصبغي الجنسي X أو جزء منه، فتولد الفتاة ولديها صبغي X واحد.

تموت ٩٩٪ من المصابات قبل الولادة، وتظهر المتلازمة بنسبة ١ لكل ٢٥٠٠ أنثى حية. تبدو المصابات حين الولادة طبيعيات ولا يظهرن أي مظاهر مميزة سوى وذمات لمفية lymphedema واضحة في اليدين والقدمين. في مرحلة الطفولة تبدو الفتيات برقبة مجنحة وعريضة؛ تتمثل بوجود جلد زائد على الرقبة (الرقبة الوتراء webbed neck) (الشكل ٢٥).

ويكون خط الشعر منخفضاً في الوجه الخلفي من الرقبة. يعاني نحو ٥٠٪ من حملة هذه المتلازمة ضعف السمع والتهابات متكررة في الأذنين. وفي سن البلوغ تظهر بعض الصفات الجنسية الثانوية، غير أن الرحم تكون صغيرة جداً، ويكون المبيض شريطياً، وتستنزف البيوض خلال مرحلة الطفولة مما يسبب العقم الذي يعد السمة المميزة لهذه المتلازمة. وتبدو الفتيات قصيرات القامة على نحو واضح؛ ولذلك يمكن إعطاؤهن هرمون النمو للمساعدة على زيادة الطول. تعاني بعض الفتيات تشوهات في الهيكل العظمي وعيوباً في القلب، وارتفاع ضغط الدم ومشاكل في الكلى. أما مستوى الذكاء فطبيعي.

يُلاحظ تنوع الأسباب المؤدية إلى ظهور متلازمة تيرنر؛ إذ ينجم نحو ٥٠٪ من الحالات عن خلل عددي يتمثل بفقد الصبغي X بالكامل، وتتوزع الـ ٥٠٪ المتبقية على الحالة الفسيفسائية، أي وجود خطين خلويين؛ أحدهما سوي والآخر فاقد لأحد الصبغيين X (46,XX/45,X)، وعلى حالات ناجمة عن خلل بنيوي في الصبغي X ذاته، فمثلاً يحدث تضاعف الذراع الطويلة لأحد الصبغيين X (x,iXq,46) وهو ما يعرف بالصبغي المُتَساوِي الأذْرُع isochromosome، أو يحدث خبن الذراع القصيرة لأحد الصبغيين X (X,delXp,46) أو للذراع الطويلة منه (X,delXq,46)، أو يتشكل الصبغي X الحلقي (XX,r,46) (الشكل ٢٦).



الشكل (٢٦): أمثلة عن الاضطرابات البنيوية التي تحدث للصبغي X والمؤدية إلى ظهور متلازمة تيرنر.
A: الصبغي المتساوي الأذرع B: الصبغي الحلقي و واسمة mar1
C: خبن في الذراع القصيرة D: خبن في الذراع الطويلة

يرجع العديد من الأعراض والسمات في متلازمة تيرنر إلى فقد جينات محددة، إذ يؤدي فقد الجزء الانتهائي من الذراع الطويلة للصبغي X إلى قصر القامة وفشل المبيض الأولي أو الثانوي (primary or secondary ovarian failure)، أما فقد الذراع القصيرة (Xp) فيؤدي إلى ظهور معظم الأعراض المميزة للمتلازمة.

تشخص متلازمة تيرنر قبل الولادة بالاعتماد على

التشخيص بالأمواج فوق الصوت، وبملاحظة الوذمات الجنينية، أو بإجراء النمط الجيني للجنين ولا سيما في حالات تقدم عمر الأم، كما يتم التشخيص أيضاً بفحص مصل الأم (المسح الثلاثي)؛ إذ تعد المستويات غير السوية من موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية gonadotropin chorionic human (HCG)، والإستريول اللامقترن فضلاً عن البروتين الجنيني ألفا alphafetoprotein أحد المؤشرات على متلازمة تيرنر (الجدول ١). ويوضَّح التشخيص بعد الولادة بالاعتماد على إجراء النمط الصبغي وعلى المظاهر السريرية الموجودة. ومن المهم معرفة الجوانب السريرية والجينية التي تؤدي إلى الكشف عن الحالات في الوقت المناسب لوضع التدبير المناسب.

المتلازمات الناجمة عن الخبن الدقيق في الصبغي

سامر الزعبي

تنجم متلازمات الخبن الدقيق في الصبغي عن خُبون (حُذوف) صبغوية دقيقة أي غير مرئية تحت المجهر الضوئي ولكنها تشمل عدداً من الجينات المتجاورة.

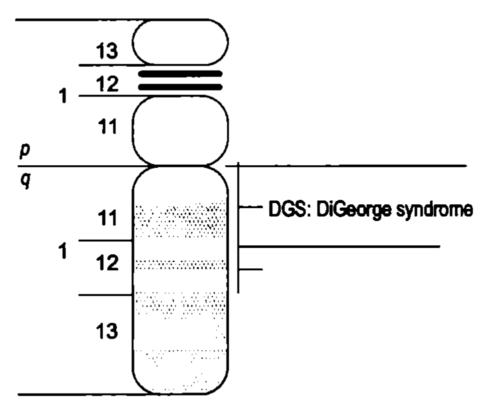
يحدث معظمها بشكل فُرادي Sporadic، ويتم تشخيص هذه المتلازمات المبدئي غالباً بعد الولادة بالمظهر السريري ويؤكد التشخيص بوساطة تقنية التهجين في الموضع التألقي Fluorescent insitu hybridization (FISH).

تختلف المتلازمات الناجمة عن الخبن الدقيق في الصبغي عن الأمراض الوراثية الناجمة عن الشذوذات الصبغية الأخرى بأن هذه الأخيرة تُشخص باستخدام تحليل النمط النووي Karyotype وذلك بسبب حجم الشذوذ الكبير نسبياً إذ يكون عادة أكبر من ٥ Mb (ميغا قاعدة)، في حين يكون حجم الخبن الدقيق بين ١ - ٣ ميغا قاعدة.

يُظهر الجدول (١) أهم المتلازمات الناجمة عن الخبن الدقيق في بعض الصبغيات:

١- متلازمة دي جورج DiGeorge syndrome (DGS)

تنجم عن خبن دقيق في الصبغي ٢٢ (في الموقع 22q11.2) (الشكل ١)، يؤدي هذا الخبن إلى زيادة الإصابة بالأخماج (بسبب نقص المناعة) وعيوب في القلب وملامح مميزة للوجه مع وجود اختلافات كبيرة في الأنماط الظاهرية بين شخص وآخر. وغالباً ما تكون التوتة thymus والدريقات parathyroids غير متطورة أو مختلة الوظيفة. ونتيجة هذه الاختلافات في النمط الظاهري بين الأفراد تأخذ هذه المتلازمة أسماء مرادفة مثل Shprintzen syndrome، أو متلازمة شراع الحنك والقلب والوجه Velocardiofacial syndrome (VCFS)، أو متلازمة نقص تنسج غدة التوتة والغدد الدريقية أو متلازمة الجيب البلعومي الثالث والرابع.



الشكل (١): شكل ترسيمي للصبغي ٢٢ يوضح منطقة الخبن المرتبطة بمتلازمة دي جورج

الجدول (١)	
اسم المتلازمة	**موقع الخبن**
١- متلازمة دي جورج DiGeorge syndrome	22q11.2
٢- ترابط ورم ويلمز- فقد القزحية Aniridia-Wilms tumor association أو متلازمة WAGR	11p13
٣- متلازمة عين القطة Cat-eye syndrome	22q11
٤- متلازمة ويليامز Williams syndrome	7q11.23
٥- متلازمة برادر ـ ويلي Prader-Willi syndrome	15q11 من الصبغي الأبوي Paternal
٦- متلازمة أنجلمان Angelman syndrome	15q12 من الصبغي الأمومي Maternal
٧- متلازمة روبنشتاين ـ طيبي Rubinstein-Taybi syndrome	16p13 or 22q13.2
٨- متلازمة ألاجيل Alagille syndrome	20p12
٩- متلازمة الخبن 1p36 Deletion 1p36 syndrome	1p36

الحدوث:

يعد خبن متلازمة دي جورج من أكثر متلازمات الخبون الصبغية الدقيقة شيوعاً، إذ يراوح حدوثها بين ١/٢٠٠٠ و ١/٤٠٠٠ ولادة حية في عموم الولايات المتحدة وكذلك في الدول الأخرى. وتعد السبب الأكثر شيوعاً لعيب الحنك المشقوق وعيوب القلب الخلقية.

السبب:

هو خبن فرْدانيّ الزيغوت hemizygous (1.5- 3.0-Mb) في الموقع الصبغي 22q11.2. ويحدث هذا الخبن غالباً نتيجة التعابر غير المتكافئ unequal crossing over بين صبغيين متماثلين أو بين صبغيين غير متماثلين. وتتضمن المنطقة المحذوفة عدداً من الجينات. ويعود اختلاف الأعراض بين الأفراد إلى الجينات المخبونة في الموقع 22q11.2 الذي يضم أكثر من ثلاثين جيناً.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تعد عيوب القلب من التظاهرات الجسدية الرئيسة المرتبطة بمتلازمة دي جورج. وتشمل هذه العيوب تشوهات الأوعية الدموية الصادرة عن القلب (الشريان الأبهر والشرايين الرئوية) وعيوباً في الحاجز البطيني Ventricular septal defects (VSD). أما مظاهر الوجه (الشكل ٢) فتتضمن العيون المائلة للأسفل والأذنين المنخفضتين والفم المدور الصغير والحنك عالي التقوس وصغر الفك النسبي.

التشخيص:

باستخدام تقنية التهجين في الموضع التألقي



الشكل (٢): لاحظ بروز الأنف وضيق جناحي الأنف وتربع جذر الأنف وضيق الشق الجفني

22Fluorescence in situ hybridization (FISH). يمكن استخدام وسائل تشخيص جينومية أكثر دقة وتطوراً مثل مصفوفة التهجين الجيني المقارن array comparative genomic hybridization (aCGH). كما يمكن الاستئناس بالتحاليل المخبرية التقليدية مثل تعداد كريات الدم الشامل ومستوى الكالسيوم المصلي ومعايرة هرمون الدريقات، ويمكن كذلك استخدام الصور الشعاعية والتصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير الوعائي بالرنين المغناطيسي لتشخيص العيوب القلبية الوعائية وعيوب التوتة.

المعالجة والتدبير:

يعطى الكلسيوم وفيتامين D لتعويض مستويات الكلسيوم المنخفضة. وغالباً ما يجرى التداخل الجراحي لتصحيح العيوب القلبية، وزرع نقي العظام معالجة لنقص المناعة المصاحب لمتلازمة دي جورج.

الإنذار:

يختلف وفقاً لدرجة العيوب القلبية وخلل وظيفة الجهاز المناعي، وتعد العيوب القلبية السبب الأول للمراضة والوفيات التي تحدث غالباً في السنة السادسة من العمر. أما السبب الثاني للوفيات فينجم عن الأخماج التي تحدث بسبب نقص المناعة الوخيم.

٢- ترابط ورم ويلمز- فقد القزحية Aniridia-Wilms tumor association أو متلازمة WAGR

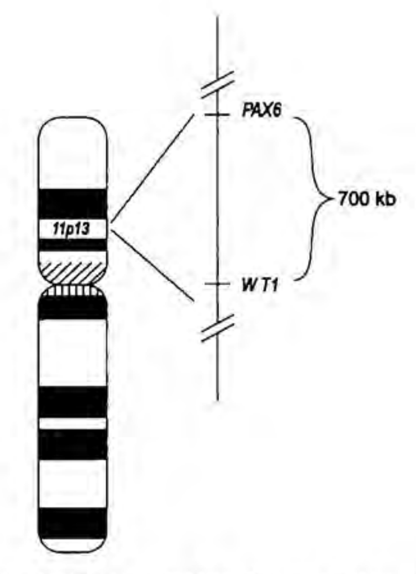
متلازمة جينية متعددة تتضمن تخلفاً عقلياً مصحوباً بشذوذات خلقية متعددة تنجم عن خبن دقيق للقسم القاصي من منطقة الصبغي 11p13. وقد اشتق اسم المتلازمة من الأحرف الأولى للتظاهرات السريرية الأولية المترابطة بعضها ببعض والتي تضم ورم ويلمز، انعدام القزحية، شذوذات تناسلية، وتخلفاً عقلياً كما يلي: Wilms tumor, aniridia, genital anomalies, and mental retardation.

الحدوث:

يراوح انتشار متلازمة WAGR بين ١ لكل ٥٠٠٠٠٠ شخص إلى ١ لكل مليون شخص.

السبب:

يؤدي الخبن إلى حذف الجين الكابت للورم WT1 مما يسبب ظهور ورم ويلمز والشذوذات التناسلية، كما يؤدي حذف الجين PAX6 المجاور إلى انعدام القزحية (الشكل ٣). ويعتقد أن التخلف العقلي يعود إلى حذف جينات لم يتم تحديدها بعد في منطقة الخبن.



الشكل (٣): ترسيم تخطيطي يظهر الموقع النسبي بين الجينين PAX6 وWT1 في المنطقة المحذوفة في متلازمة WAGR.

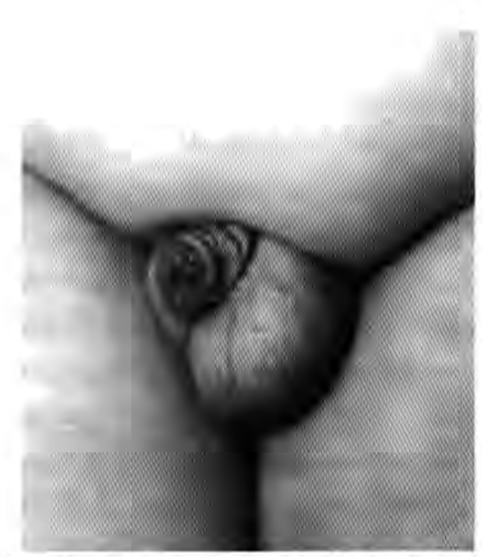
الأعراض والتظاهرات السريرية:

يُعد انعدام القزحية (الشكل ٤) الصفة المميزة الثابتة في الأشخاص المصابين بهذه المتلازمة وترافقها تظاهرات سريرية أخرى مثل شذوذات الأعضاء التناسلية الذكرية فقط (الشكل ٥). يظهر ورم ويلمز (ورم الخلايا الكلوية غير الناضجة أو غير المتمايزة) في المصابين بمرض WAGR بنسبة ٤٥-٥٧٪ بحسب الإحصائيات المتوفرة. ولذلك ينبغي فحص عيون جميع الذكور حديثي الولادة الذين لديهم شذوذات تناسلية، لتحري وجود انعدام القزحية أو نقص تنسجها.

كما قد تظهر شذوذات عينية أخرى مثل الزرق glaucoma، سَبَل القرنية corneal pannus، نقص تنسج النقرة fovea والعصب البصري، و تشكل السَاد cataract.



الشكل (٤): صورة لعين شخص مصاب بمتلازمة WAGR يظهر فيها انعدام القزحية.



الشكل (٥): صورة للأعضاء التناسلية لذكر بعمر ٩ سنوات مصاب بمتلازمة WAGR تُظهر اختفاء الخصية اليمنى وصغر القضيب.

التشخيص:

يتم بتقنية التهجين في الموضع التألقي FISH لكشف خبن الجينين WT1 و PAX6.

المعالجة والتدبير:

يجب أن تجرى للرضع والأطفال المصابين تداخلات خاصة ومبكرة واتباع برامج تعليمية متخصصة بما فيها علاجات نوعية للرؤية وبرامج تأهيل فيزيائية ومهنية وبرامج تأهيل النطق والكلام.

الإنذار:

الإنذار ممتاز للبقاء على قيد الحياة لمدى طويل. ومعدلات المراضة والوفيات المرتبطة بالتطور المتأخر للفشل الكلوي أكثر أهمية من ورم ويلمز. ويمكن للكشف المبكر أن يُحسن الإنذار.

٣- متلازمة عين القطة Cat eye syndrome

هي الاسم الأكثر شيوعاً لحالة وراثية نادرة تتضمن تثلثاً أو رُباعاً جزئياً لجزء من الصبغي ٢٢. وقد أُطلق هذا الاسم لأن عين المصاب تشبه عين القطة لإصابة القزحية بالثُلامة العامودية coloboma. وتُعرف هذه المتلازمة أيضاً بأسماء أخرى مثل متلازمة شميد - فراكارو Schmid-Fraccaro syndrome، والتثلث الجزئي للصبغي ٢٢، الرُباع الجزئي للصبغي ٢٢ وتُسمى أيضاً الترفيل المقلوب inverted duplication للمنطقة (22pter).

الحدوث:

يقدر الباحثون حدوث متلازمة عين القطة بما يقرب من ١/ ٥٠٠٠٠ إلى ١/ ١٥٠٠٠٠ من الأفراد. لكنها غالباً ما تبقى غيرَ معروفة، ولما كانت الإصابة بهذه المتلازمة تبقى مجهولة

في بعض المصابين بها لعدم ظهور كل ملامحها فيهم فإن من الصعب تحديد التواتر الحقيقي للإصابة بها.

السبب:

لوحظ في الأشخاص المصابين بهذه المتلازمة صبغي صغير زائد يتألف من الذراع القصيرة ومن جزء من الذراع الطويلة للصبغي ٢٢، وبالتالي تنجم المتلازمة عن وجود ثلاث أو أربع نسخ من الجينات الموجودة في المناطق المتضاعفة - عوضاً عن نسختين كما هو عند الشخص الطبيعي.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

يظهر لدى بعض المصابين غياب بعض أنسجة العين غياباً جزئياً وتشمل القزحية والمشيمية و/أو الشبكية. يظهر هذا الغياب على شكل ثلامة عامودية (الشكل ٦).



الشكل (٦): صورة امرأة مصابة بمتلازمة عين القطة تظهر فيها ثلامة القزحية في كلا العينين.

تتفاوت الأعراض والنتائج المصاحبة لهذه المتلازمة إلى حد كبير في مداها وشدتها حتى في الأشخاص المصابين من العائلة نفسها. تتمثل أغلب التظاهرات بتأخر النمو قبل الولادة، قصور عقلي متوسط، تشوهات في منطقة الجمجمة والوجه (قحفي وجهي)، تشوهات في القلب والكلى و/أو المنطقة الشرجية. وتكون الشقوق الجفنية مائلة للأسفل، مع فرط تباعد العينين و/أو عيوب عينية أخرى. كما يوجد تشوه في الأذنين وطفوة أو وَهدة أمام الصيوان (preauricular tags and pits)، و/أو غياب (رتق atresia) القناة الشرجية.

وقد تشمل التظاهرات الإضافية عيوباً قلبية مختلفة، وتشوهات كلوية، وعيوباً هيكلية أخرى.

التشخيص:

تساعد الأعراض والتظاهرات السريرية في التوجه لتشخيص هذه المتلازمة، ولكن يعتمد التشخيص الدقيق على تقنية التهجين التألقي في الموضع (FISH) لكشف الصبغي الزائد.

المعالجة والتدبير:

تتطلب حالة الولدان المصابين بهذه المتلازمة جراحة ملحة ولا سيما حالات الرتوق الشرجية وحالات التشوهات القلبية المعقدة. ويتوجه تدبير هذا الاضطراب عموماً إلى الأعراض الخاصة بكل مصاب. والشيء المهم هو التدخل المبكر لضمان وصول الأطفال المصابين بمتلازمة عين القطة لأقصى عمر ممكن.

الإنذار:

يختلف إنذار متلازمة عين القطة من شخص إلى آخر. يموت بعض المصابين الذين يعانون من تشوهات شديدة في مرحلة الطفولة المبكرة. ومع ذلك، فإن معظم المصابين بمتلازمة عين القطة لا ينخفض فيهم متوسط العمر المتوقع على نحو كبير.

٤- متلازمة ويليامز Williams syndrome (WS)

هي اضطراب وراثي نمائي عصبي نادر يصيب عدداً من أجهزة الجسم، ويتجلى بسحنة وجهية مميزة، وبتشوهات قلبية، وفي النسيج الضام (مثل رخاوة المفاصل). وشذوذات نمائية ومعرفية (مشاكل في التعلم).

تُعرف هذه المتلازمة بأسماء متعددة منها متلازمة السحنة العفريتية مع فرط كلسيوم الدم Elfin facies with hypercalcemia، ومتلازمة ويليامز- بورن Williams-Beuren syndrome (WBS).

الحدوث:

تُقدر الدراسات الحديثة أن نسبة حدوث متلازمة ويليامز هي ١ لكل ٧,٥٠٠ - ١٠,٠٠٠ شخص.

السبب:

ينجم هذا الاضطراب عن خبن دقيق فرداني الزيغوت hemizygous يرواح طوله بين ١,٥ -١,٨ ميغا أساس في المنطقة الصبغية 7q11.23 للصبغي السابع. ويضم هذا الخبن بين ٢٦-٢٨ جيناً متجاوراً تقريباً. (الشكل رقم ٧). يحدث هذا الخبن عند معظم الأفراد بشكل فُرادي، لكن سجلت بعض الحالات العائلية. أهم الجينات المخبونة هي جين ELN (elastin)، وجين LIM.K1، وجين RF.C2.



الشكل (٧): مخطط للصبغي ٧ يظهر المنطقة المخبونة في متلازمة WBS.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تتميز متلازمة ويليامز بطيف واسع من الأعراض والصفات الجسدية التي تختلف اختلافاً كبيراً حتى بين أفراد الأسرة الواحدة.

يبدي بعض الأطفال المصابين انخفاض الوزن حين الولادة، صعوبة الإطعام، فشل النمو. ويشيع القياء والغثيان والإسهال والإمساك في مرحلة الطفولة. وقد يكون في الرضع المصابين فرط كلسيوم الدم مما يؤدي إلى فقد الشهية، والتهيج، والارتباك، تعود مستويات الكلسيوم إلى وضعها الطبيعي في سن ١٢ شهراً. ولكن قد تستمر في بعض الحالات، حتى مرحلة البلوغ. ويكون طول معظم المصابين أقل من المعدل الوسطي للطول في سني بلوغهم.

يتصف حديثو الولادة المصابون بمتلازمة ويليامز بملامح وجهية تشبه وجه العفريت بسبب صغر الرأس وامتلاء الخدين والجبهة الواسعة، والانتفاخ حول العينين والشفتين، وانخفاض جسر الأنف، والأنف الكبير و/ أو الفم الكبير المتبارز. وقد تشمل السمات الإضافية علاية الموق epicanthal folds، الذقن الصغيرة المدببة، والآذان البارزة، و/أو النثرة philtrum الطويلة وشذوذات سنية تشمل تشوه الأسنان وصغرها (microdontia)، وسوء الإطباق (الشكل ٨).

قد يتأخر التطور الحركي (كالجلوس والمشي) و/أو تتأخر المهارات الحركية الكبيرة أو الدقيقة (التقاط شيء)، كما قد



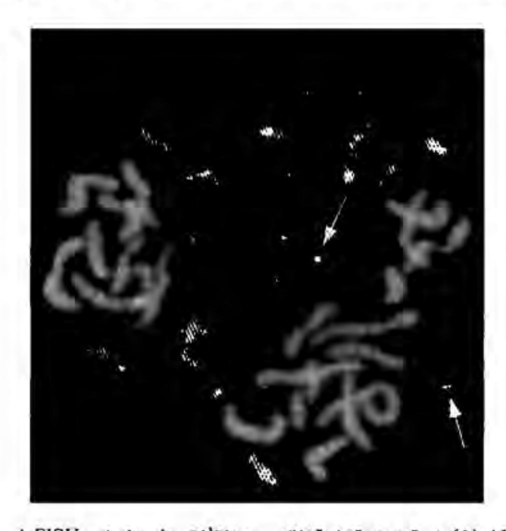
الشكل (٨): طفل مصاب بمتلازمة ويليامز. لاحظ الجبهة العريضة، امتلاء الخدين، النثرة الطويلة.

يحدث البلوغ المبكر. وتحدث عيوب خلقية قلبية في ما يقرب من ٧٥٪ من المرضى. وقد يعاني بعض الأطفال المصابين بمتلازمة ويليامز تخلفاً عقلياً متوسطاً أو معتدلاً، وقد يكون ذكاء بعض الأطفال متوسطاً مع صعوبات شديدة في التعلم.

وقد يظهر لدى بعض الأطفال المتقدمين في السن والبالغين مشاكل مفصلية تحد من مدى الحركة. كما قد تظهر لديهم شذوذات هيكلية مثل القعس lordosis، الحداب kyphosis، الجنف scoliosis.

التشخيص:

إضافة إلى التشخيص السريري تؤكد الإصابة بالتشخيص الجيني بتقنية التهجين التألقي في الموضع Fluorescence in situ hybridization (FISH) (الشكل ٩).



الشكل (٩): استخدام تقنية التهجين التألقي في الموضع FISH في التشخيص الدقيق لمتلازمة ويليامز.
يظهر الصبغي ٧ الطبيعي غير المخبون موسوماً بإشارتي تهجين، الإشارة الأولى تؤكد وجود جين ELN (السهم الأحمر) والإشارة الثانية جين شاهد في المنطقة نفسها، السهم الأخضر). و نلاحظ أن الصبغي ٧ الثاني لا يحوي سوى إشارة الجين الشاهدة مع خبن جين ELN.

المعالجة والتدبير:

لا يوجد علاج شافٍ لمتلازمة ويليامز، ويشمل التدبير وضع الأطفال الذين لديهم مستويات عالية من الكلسيوم في الدم على حمية غذائية تحد من تناول فيتامين D، كما يجب تحديد كميات الكلسيوم الداخلة للجسم. ويُعالج الأطفال المصابون بفرط كلسيوم شديد في الدم بعقار الكورتيكوستيرويد (بريدنيزون) مؤقتاً، إذ إن مستويات الكلسيوم تعود عادة إلى وضعها الطبيعي بعد سن ١٢ شهراً. استشارة قلبية لتحديد شدة العيوب الخلقية في القلب ومكانها ومعالجتها جراحياً إذا اقتضى الأمر.

الإنذار:

يعاني نحو ٧٥٪ من المصابين بمتلازمة ويليامز الإعاقة الذهنية. ومعظم المصابين لا يعيشون طويلاً نظراً للمشاكل الطبية المختلفة والمضاعفات المحتملة التي قد تقصر من أعمار بعض الأفراد. وتشمل هذه المضاعفات ما يلي: ترسب الكلسيوم المفرط في الكلى وما ينجم عنه من مشاكل كلوية، فشل القلب وآلام بطنية شديدة. وعموماً يختلف الإنذار بين المصابين فبعضهم قادر على العمل على نحو مستقل، وإنهاء التعليم الأكاديمي أو المهني والعيش في بيوت تحت الرعاية أو في بيوت بمفردهم.

٥ - متلازمة برادر- ويلي Prader-Willi syndrome (PWS)

متلازمة برادر- ويلي هي اضطراب وراثي معقد يسبب ضعف التوتر العضلي، وقصر القامة، ومشاكل سلوكية، وشعوراً مزمناً بالجوع الذي يقود بدوره إلى إفراط كبير في الطعام ومن ثم سمنة مهددة للحياة وداء السكري من النمط الثاني.

الحدوث:

تصيب متلازمة برادر- ويلي الذكور والإناث على حد سواء بنسبة واحدة وفي كل الإثنيات والمناطق الجغرافية في العالم. وتُقدر نسبة حدوثها بنحو ١ لكل ١٠,٠٠٠-٣٠,٠٠٠ شخص في العالم.

السبب:

السبب في ٧٠٪ من الحالات خبن في المنطقة 15q11.2-q13 من الصبغي الأبوي، (الشكل ١٠).

وفي ٢٥٪ من الحالات وراثة نسختين من الصبغي 15 الأمومي وغياب الصبغي الأبوي غياباً كاملاً ويقال عن هذا ثنائية الصبغي ١٥ الأمومي maternal uniparental disomy، وتكون المنطقة 15q11.2-q13 في كلا الصبغيين الأموميين غير فعالة نتيجة ظاهرة الختم المجيني. أما في الـ ٥٪ المتبقية من الحالات فيكون السبب فقد وظيفة الجينات الموجودة في المنطقة 15q11.2-q13 من الصبغي الأبوي بسبب طفرة في جين مركز الختم المسؤول عن عملية الختم المجيني للصبغي 15.

أهم الجينات المخبونة أو المعطوبة في الصبغي ١٥ الأبوي في المصابين بمتلازمة برادر- ويلي هي جين SNRPN و جين NECDIN وتعنقد clustering جينات small nucleolar RNAs.

التظاهرات السريرية:

الأعراض: تختلف أعراض متلازمة PWS وشدتها من شخص إلى آخر، وليس من الضروري ظهور كل الأعراض في



الشكل (١٠): مخطط للصبغي الأبوي ١٥ يُظهر المنطقة المسؤولة عن تطور متلازمة برادر- ويلي.

جميع المصابين. وتحدث الأعراض عادة بأطوار متعددة يمكن تفصيلها كما يلي:

- **قبل الولادة:**

قد تلاحظُ الحوامل ضعف حركة الجنين. ولذلك يجب حين يُلاحَظ انخفاض في نشاط الجنين إرسال عينات من الزغابات المشيمائية(chorionic villus sampling) للفحص الوراثي الخلوي قبل الولادة والتركيز على التشخيص الجزيئي المتعلق بهذه المتلازمة.

- **فترة حول الولادة Perinatal:** (الشكل ١١).



الشكل (١١): وليد مصاب بمتلازمة برادر-ويلي. لاحظ نقص التوتر العضلي.

يكون الأطفال حديثو الولادة المصابون بهذه المتلازمة مصابون بنقص توتر عضلات الجسم بدرجة كبيرة

Hypotonia، قد يسبب لديهم حالة الاختناق asphyxia بسبب عدم القدرة على التنفس تنفساً طبيعياً. ويكون هؤلاء الأطفال ناقصي النمو نقصاً متوسط الشدة. كما يعانون من ضعف المنعكسات hyporeflexia، وصعوبة التغذية بسبب نقص منعكسات البلع والمص ولذلك لابد من أن يتلقى هؤلاء الأطفال إطعاماً عن طريق التزقيم tube feeding لمدة ٤ أشهر من العمر.

- **سن الرضاع والطفولة:** (الشكل ١٢).

يبدي الأطفال المصابون منذ سن ١٢ شهراً وما فوق شرهاً للطعام غير قابل للضبط يستمر حتى البلوغ. مما يسبب مشاكل جسدية (زيادة الوزن المفرطة) ومشاكل نفسية (تطوير سلوك تخزين الطعام). ولمعظم الأطفال المصابين شكل مميز يتجلى بعيون لوزية الشكل وضيق القطر بين الصدغين وانحراف زاويتي الفم للأسفل وحوَل. وتكون الأعضاء التناسلية ناقصة التنسج ما يؤدي إلى عدم ظهور الصفات الجنسية الثانوية. كما قد يعاني المريض اختلال القدرات العقلية والإدراكية اختلالاً خفيفاً إلى متوسط، ومشاكل في الكلام وتأخراً في النطق واضطرابات في النوم وتأخراً في التطور الحسي الحركي وظهور الجنف scoliosis.



الشكل (١٢): طفل عمره ١٠ سنوات مصاب بمتلازمة برادر- ويلي. لاحظ العينين اللوزيتين، السمنة، اليدين الصغيرتين.

- **البلوغ Adulthood**

إضافة إلى الأعراض السابقة، يعاني المصابون في مرحلة البلوغ من العقم (كلا الجنسين)، والسمنة، والاستعداد للإصابة بالسكري.

التشخيص:

يؤكد التشخيص بوساطة تقنية التهجين التألقي في الموضع FISH الخاصة بمتلازمة برادر- ويلي.

ويمكن لاختبار مَثْيلة الـDNA تحديد ٩٩٪ من حالات متلازمة برادر- ويلي

المعالجة والتدبير:

تهدف المعالجة تخفيف حدة أعراض المرض. في مرحلة الطفولة المبكرة يجب البدء بالعلاجات الفيزيائية لتحسين القوة والتوتر العضلي والتأكيد على ممارسة النشاط البدني، كما يجب مراقبة وارد الطفل الغذائي للوقاية من السمنة المفرطة. تتم المعالجة الداعمة بحقن هرمون النمو لتحسين النمو الطبيعي السليم وزيادة الكتلة العضلية والتقليل من الشره نحو الطعام ومن السمنة الزائدة. وتعد جلسات تحسين النطق والكلام والدعم المهني أساسية وجزءاً هاماً من خطة المعالجة مع الانتباه خاصة لفترة الانتقال من الطفولة إلى البلوغ تحت إشراف طبيب متخصص.

الإنذار:

يُقدر نسبة الوفيات ٣٪ سنوياً. وقد يصل المصابون إلى مرحلة البلوغ إذا تلقوا المعالجة والتدبير والدعم اللازم منذ الصغر كما يمكنهم العمل وممارسة النشاط اليومي.

٦- متلازمة انجلمان Angelman syndrome (AS)

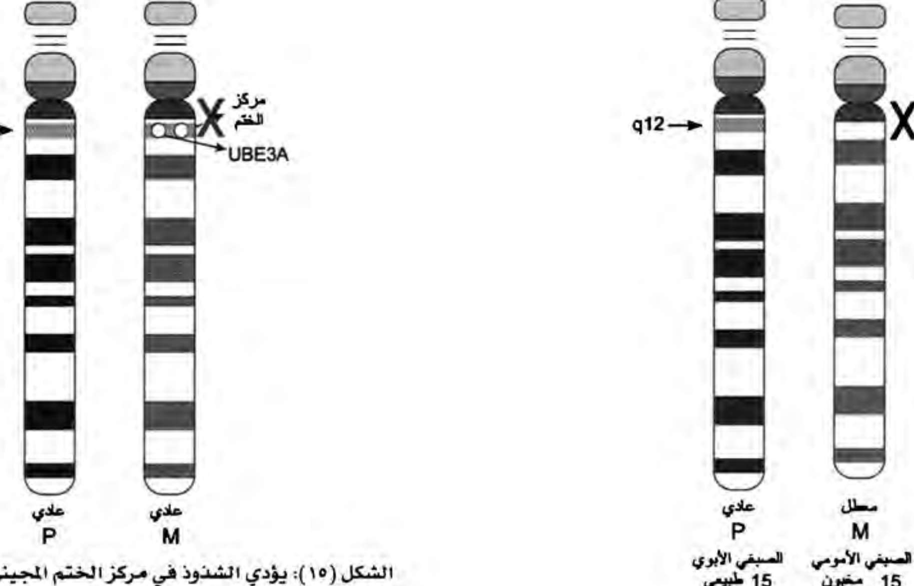
تتميز هذه المتلازمة بتأخر النمو تأخراً شديداً وصعوبات في التعلم، وغياب الكلام غياباً تاماً أو شبه تام مع عدم القدرة على تنسيق الحركات الإرادية (ترنح ataxia)، رُعاش tremulousness وحركات تشنجية في الذراعين والساقين، ونمط سلوكي يتميز بمظهر سعيد جداً ونوبات متكررة وغير مبررة من الضحك والابتسام.

الحدوث:

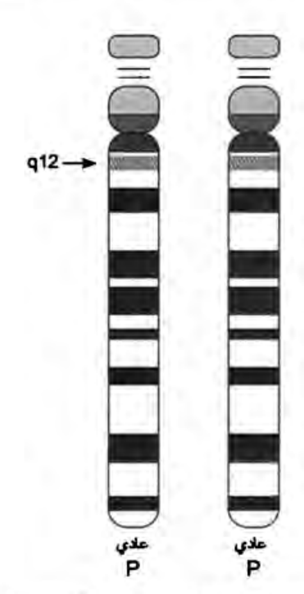
تصيب متلازمة AS الذكور والإناث على حد سواء. ويقدر انتشارها بما يقرب من ١ لكل ١٢٠٠٠-٢٠٠٠٠ شخص في عموم السكان. ومع ذلك، قد لا يشخص كثير من الحالات مما يجعل من الصعب تحديد انتشار هذه المتلازمة تحديداً دقيقاً.

السبب:

- ينجم نحو ٧٠٪ من الحالات عن حذف الجين UBE3A المتوضع في العُصابة q12 من الصبغي ١٥ الأمومي، (ينظر الشكل ١٣).
- وتنجم ٢٠-٢٥٪ من الحالات طفرات في جين UBE3A أو في جينات أخرى غير محددة.
- ووراثة زوج الصبغي ١٥ من الأب paternal uniparental disomy هو المسؤول عن ١-٢٪ من الحالات. إذ يرافق غياب الصبغي ١٥ الأمومي عدم وجود أي تعبير للجين UBE3A في خلايا الدماغ مما يؤدي إلى ظهور هذه المتلازمة (الشكل ١٤).

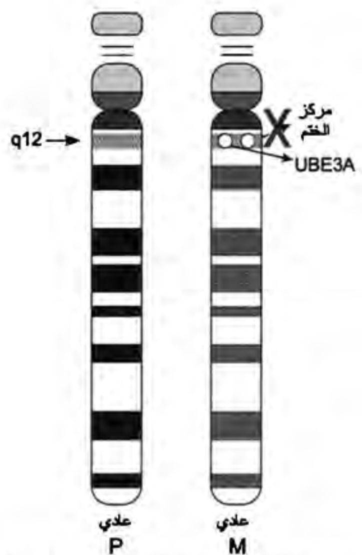


الشكل (١٣): ينجم ٧٠٪ من حالات متلازمة AS عن حذف الجين UBE3A من الصبغي الأمومي ١٥ في العُصابة q12.



الشكل (١٤): ينجم ٣٪ من حالات متلازمة AS عن غياب من الصبغي الأمومي ١٥ ووجود صبغيين أبويين ١٥ لا يُعبر فيهما عن الجين UBE3A في خلايا الدماغ.

• والخلل في مركز الختم المجيني imprinting center defect مسؤول عن ٢-٤٪ من حالات هذه المتلازمة. وهو تسلسل صغير من الدنا يتوضع في العُصابة q12 من الصبغي الأمومي ١٥. يضبط هذا المركز تفعيل الجين UBE3A على الصبغي الأمومي ١٥ أو تعطيله، ويسبب وجود شذوذ أو خلل في هذا المركز بتعطيل الجين UBE3A في خلايا الدماغ ظهور متلازمة AS، (الشكل ١٥).



الشكل (١٥): يؤدي الشذوذ في مركز الختم المجيني إلى تعطيل الجين UBE3A على الصبغي الأمومي ١٥ في خلايا الدماغ وظهور متلازمة AS.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

لا تكون الصفات المميزة لمتلازمة AS ظاهرة حين الولادة ويبدأ الأطفال المصابون بإظهار تأخر التطور، مثل عدم القدرة على الجلوس من دون مساعدة أو عدم إصدار أصوات المكاغاة، وربما عدم القدرة على الكلام أبداً فيما بعد. ومع ذلك، يكون معظم الأطفال المصابين قادرين على التواصل باستخدام الإيماءات والإشارات. كما تتأثر حركة الأطفال المصابين، فقد يكون لديهم صعوبة في المشي وقد ترتعش أذرعهم وتظهر فيها حركات نفضية، وقد تكون أرجلهم أكثر صلابة من المعتاد. وفي نحو السنتين من العمر، يُلاحظ صغر الرأس مع تسطح القذال microbrachycephaly وتظهر في هذه الفترة من العمر نوبات صرعية.

يبدي الأطفال المصابون بمتلازمة AS مظهراً وسلوكاً انفعالياً يترافق مع كثرة الضحك و الابتسام وحركات اليدين



الشكل (١٦): صورة لطفلة مصابة بمتلازمة AS تُظهر السمات الوجهية المميزة (الوجه السعيد جداً) وحركات اليدين النفضية.

Hand-flapping movements، الشكل ١٦. وقد تتضمن الأعراض الشائعة حالات فرط النشاط ونقص الانتباه، وحالات الانبهار بالماء، والحَوَل. تبقى في الأطفال مشاكل الإعاقة الذهنية، وضعف الخطاب الشديد، ونوبات صرعية طوال حياتهم. أما البالغون الذين يعانون من متلازمة أنجلمان فيكون لديهم سمات وجهية مميزة توصف «بالخشنة». وتشمل الميزات الأخرى الشائعة البشرة والشعر فاتح اللون والجنف. العمر المتوقع للأشخاص البالغين الذين يعانون هذه الحالات طبيعي تقريباً.

التشخيص:

يؤكد التشخيص بوساطة تقنية التهجين في الموضع التألقي FISH كما يمكن بطريق فحص متيلة الدنا كشف نحو ٨٠-٨٥٪ من المصابين بمتلازمة أنجلمان. وتكشف البقية بطريق التحليل الجزيئي.

المعالجة والتدبير:

من الضروري أن يتلقى الأطفال المصابون بهذه المتلازمة معالجة خاصة للمشاكل الجسدية والسلوكية المتصلة بهذا الاضطراب. تكون معظم نوبات فرط النشاط صعبة العلاج بالأدوية المضادة ويكون دور هذه الأدوية التخفيف من هذه النوبات فقط. ويمكن استخدام الأدوية للمساعدة على النوم. عند ظهور الجنف أو غيره من مشاكل العظام أو المفاصل، يجب مراجعة جراح العظام. ويجب مراقبة النظام الغذائي في الأطفال الأكبر سناً الذين لديهم ميل للسمنة.

الإنذار:

يعاني معظم المصابين بمتلازمة AS تأخراً شديداً في النمو وقصوراً في الكلام وصعوبات في الحركة. تصبح سمات الوجه أكثر وضوحاً في مرحلة البلوغ. وتنخفض القدرة على التحرك في كثير من الأحيان كلما تقدم الفرد في السن. وعموماً يكون عمر الأفراد المصابين بمتلازمة أنجلمان طبيعياً ولكنهم غير قادرين على العيش بصورة مستقلة، ويتمتعون بصحة جيدة نسبياً باستثناء النوبات الصرعية.

٧ - متلازمة روبنشتاين ــ طيبي Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS).

تتميز بتشوهات خاصة في الوجه، وإبهام عريض broad thumbs وتأخر النمو، وقصر القامة وإعاقة ذهنية. وصف هذا الاضطراب أول مرة في عام ١٩٦٣ الدكتور Jack Rubinstein والدكتور Hooshang Taybi في سبعة أطفال لا يوجد بينهم صلة قربى.

يُعرف هذا الاضطراب بأسماء أخرى أشهرها: متلازمة إبهام اليد وإبهام القدم العريضتين broad thumb-hallux syndrome متلازمة روبنشتاين.

الحدوث:

هذه المتلازمة قليلة الشيوع وتحدث بنسبة متساوية بين الذكور والإناث وتقدر نسبة حدوثها بـ ١ لكل ١٠٠,٠٠٠ إلى ١ لكل١٢٥,٠٠٠ بين حديثي الولادة.

السبب:

تنجم عن خبن دقيق في الذراع القصيرة للصبغي ١٦ في المنطقة 16p13.3 وعن فقد عدة جينات من بينها جين CREBBP. ينتج هذا الجين بروتيناً يساعد على ضبط فعالية عدة جينات، ويسمى البروتين الرابط لبروتين CREB ‏(CREBBP) CREB-Binding Protein. يقوم CREBBP بدور هام في تنظيم النمو والانقسام الخلوي وهو أساسي للنمو الجنيني السوي.

ويُعد حدوث طفرة (وليس خبناً) في جين CREBBP مسؤولاً عن حدوث بعض حالات متلازمة RSTS.

كما تنجم حالات قليلة من هذه المتلازمة RSTS عن طفرة في جين EP300، المتوضع على الذراع الطويلة للصبغي ٢٢ في المنطقة 22q13.2 الذي له دور مماثل للجين CREBBP.

الأعراض والتظاهرات السريرية: (الشكل ١٧)

صغر الرأس، عرض الجبهة، شق جفني مائل للأسفل، تباعد العينين، كثافة الحاجبين أو حدة تقوسهما، طول الأهداب، تبارز الأنف مع هبوط العُميدة تحت جناحي الأنف،



الشكل (١٧): طفل مصاب بمتلازمة روبنشتاين-طيبي.

قصر القامة، عرض السلاميات القاصية في إبهام اليد والقدم، شعرانية hirsutism، تشوهات وعيوب قلبية تحتاج إلى تداخل جراحي، إعاقة ذهنية، نوبات صرع،، تطور بطيء في المهارات المعرفية، تطور بطيء في المهارات الحركية يرافقه نقص المقوية العضلية، شذوذات بولية تناسلية.

التشخيص:

تشخيص متلازمة RSTS سريري في المقام الأول. وحين تظهر في التشخيص صفات غير نمطية أو شديدة، يجب إجراء الاختبارات الجينية.

يكون شذوذ الكروموسومات في بعض الأحيان اختباراً وراثياً خلوياً متوالياً ولكن التشخيص الوراثي الدقيق لمتلازمةRSTS يتطلب اختبار اثنين من الجينات المعروفة التي تترافق مع RSTS.

المعالجة والتدبير:

ليس ثمة علاج محدد لـ RSTS. قد يحسن التداخل الجراحي من أجل إصلاح العظام في الإبهام أو أصابع القدم وضعية قبضة اليد أو يخفف من الانزعاج.

يتطلب الطيف الواسع من المظاهر السريرية تدبيراً خاصاً بكل مريض. وقد اقترحت خطة تدبير شاملة تقوم على مبدأ تقييم وتداخل متعدد ومنتظم. يشمل تقييم السمع، وتقييم العيون والعظام، وكذلك مخطط صدى القلب والموجات فوق الصوتية للكلى. وفي السنة الأولى من الحياة يجب الاهتمام بمشاكل التغذية، تضيق القناة الدمعية، والعيوب الخلقية في القلب وزرق العين. ويجب الاهتمام بالعلاج النفسي وعلاج النطق والتعليم لذوي الاحتياجات الخاصة. كما أن أُسر الأطفال تحتاج إلى قدر كبير من الدعم ويجب أن يكون كل تدخل علاجي منسقاً بعناية فائقة والمراجعة دورية.

الإنذار:

توقع الحياة في المصابين بمتلازمةRSTS طبيعي.

٨- متلازمة الاجيل (ALGS) Alagille syndrome

تتألف المتلازمة من ركود صفراوي مزمن ناجم عن ندرة الأقنية الصفراوية بين الفصيصية، إضافة إلى تضيق محيطي في الشرايين الرئوية و(تشوه القوس الفقرية يشبه الفراشة) وقوس قرنية embryotoxon خلفي ووجه غريب.

لمتلازمة ALGS أسماء أخرى مثل متلازمة الاجيل-واتسن Alagille-Watson syndrome (AWS)، خلل التنسج الكبدي الشرياني Arteriohepatic dysplasia (AHD)، ركود صفراوي مع تضيق رئوي محيطي cholestasis with peripheral pulmonary stenosis. تتبع هذه المتلازمة نمط الوراثة الجسدية السائدة.

الحدوث:

يقدر انتشار متلازمة ALGS بـ ١ لكل ٧٠٠٠٠ من حديثي الولادة. ويستند هذا الرقم على تشخيص أمراض الكبد في الأطفال الرضع، وقد يكون الرقم أكبر من هذا لأن بعض المرضى لا تظهر لديهم إصابة الكبد في مرحلة الطفولة.

السبب:

نصف الحالات فرادية والنصف الآخر سائد مع نقص انتفاذ وتغير في التعبيرية.

تنجم متلازمة ALGS في أكثر من ٩٠٪ من الحالات، عن طفرات في الجين JAG1. وتنجم في ٧٪ من الإصابات عن خبن دقيق في المادة الوراثية على الصبغي ٢٠ وتحديداً في المنطقة 20p12.2 التي تشمل الجين JAG١. وفي عدد قليل من المصابين بمتلازمة ALGS، تكون الطفرات في جين آخر يدعى NOTCH2. تقدم الجينات JAG1 و NOTCH2 تعليمات لصنع البروتينات التي تعمل معاً في سبيل نقل الإشارات بين الخلايا المجاورة في أثناء النمو الجنيني والمسمى السبيل NOTCH. تؤثر هذه الإشارات في كيفية استخدام الخلايا لبناء هيكل الجسم في الجنين النامي. وإن أي تغييرات شاذة في الجين JAG1 أو الجين NOTCH2 تعطل سبيل نقل الإشارات NOTCH. ونتيجة لذلك، قد تحدث أخطاء في أثناء التطور، خصوصاً التي تؤثر على القنوات الصفراوية والقلب والعمود الفقري، وبعض ملامح الوجه.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تختلف أعراض متلازمة ALGS وشدتها اختلافاً كبيراً من شخص إلى آخر، وحتى بين أفراد مصابين من عائلة واحدة. فقد تكون في بعض المرضى خفيفة في حين تكون في بعضهم شديدة مع مضاعفات تصل لدرجة تهدد الحياة.

يكون لدى معظم المصابين مرض كبدي شديد تتظاهر أعراضه بيرقان وضعف نمو في غضون الأشهر الثلاثة الأولى من العمر. وفيما بعد يكون هناك يرقان مستمر، حكة شديدة، و أورام صفراوية في الجلد xanthomas وضعف نمو خلال مرحلة الطفولة المبكرة وفي كثير من الأحيان، يستقر المرض بعمر بين خمسة وثمانية أعوام مع تحسن الأعراض.

ومن الأعراض المميزة التي تساعد على إثبات التشخيص، وجود تشوهات في القلب والأوعية الدموية، والعمود الفقري والعين والكلى. تتضمن إصابة القلب نموذجياً تضيق الشريان الرئوي أو تشوهاً خلقياً شديداً في القلب. وقد تبدو عظام العمود الفقري في كثير من الأحيان بالأشعة السينية

على شكل أجنحة فراشة ، لكن هذا لا يسبب أي مشاكل. وهناك أيضاً مظهر وجه مميز مكون من جبهة بارزة عريضة، عيون غائرة و متباعدة وأنف طويل مستقيم وفك سفلي ناقص النمو.

تبدي الغالبية العظمى من الأطفال المصابين شذوذاً في العينين يتمثل في وجود خط دائري إضافي على سطح العين (قوس قرنية embryotoxon) يمكن كشفه بوساطة المصباح الشقي.

التشخيص:

وصفت متلازمة الاجيل أول مرة في الأدب الطبي الإنكليزي في عام ١٩٧٥، وأصبحت تُشخص الآن على نحو أكثر تواتراً بين الأطفال الذين يعانون أشكالاً من الأمراض المزمنة في الكبد. يمكن أن يتم التشخيص مبدئياً عن طريق الفحص المجهري لعينات خزعات الكبد للتأكد من القنيات الصفراوية وعمل الكبد، تصوير العمود الفقري بالأشعة السينية. ولا بد من تأكيد التشخيص بالاختبارات الجينية التي تكشف عن وجود طفرات أو خبن في الجين JAG1 أو طفرات في الجين NOTC.2H. ومع ذلك، فإن قلة من المصابين بمتلازمة الاجيل، لا تكشف الاختبارات الجينية فيهم وجود خلل في الجينين المذكورين أعلاه.

المعالجة والتدبير:

علاج متلازمة الاجيل دوائي في المقام الأول. ويقوم على محاولة زيادة تدفق الصفراء من الكبد والحفاظ على نمو وتطور طبيعيين، وتصحيح أي من أوجه النقص الغذائية الخاصة التي غالباً ما تتطور.

يكون تدفق الصفراء من الكبد إلى الأمعاء بطيئاً في متلازمة الاجيل، ولذلك توصف كثيراً الأدوية التي تزيد تدفق الصفراء إذ إن هذه الأدوية قد تقلل من أذية الكبد وتُحسن هضم الدهون والفيتامينات الذوابة في الدسم.

يمكن التخفيف من الحكة الناجمة عن تراكم الصفراء في الدم والجلد باستعمال الأدوية مثل Ursodeoxycholic acid و cholestyramine. تستجيب أيضاً مستويات الكوليسترول المرتفعة في الدم للأدوية التي تزيد تدفق الصفراء، إذ تؤدي المستويات المرتفعة للكوليسترول في الدم إلى ترسبات صفراء صغيرة تعرف بالأورام الصفراوية Xanthomas.

على الرغم من أن انخفاض تدفق الصفراء إلى الأمعاء يؤدي إلى سوء هضم الدهون الغذائية، فإن الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة تهضم جيداً فتمتص عادة ما يؤدي إلى التوصية بأن الطفل لا يجب أن يوضع على نظام غذائي منخفض الدهون.

لا يوجد في الوقت الحاضر أي إجراء طبي يمكنه تصحيح فقد القنوات الصفراوية داخل الكبد. يحدث في ٢٠ إلى ٣٠٪ من المرضى تليف الكبد (تشمع) وقد يصل إلى مرحلة فشل الكبد، وهنا لا بد من زرع الكبد.

الإنذار:

متوسط العمر الإجمالي المتوقع للأطفال المصابين بمتلازمة ألاجيل غير معروف، ولكن يعتمد على عدة عوامل: شدة التليف في الكبد و/ أو الحاجة لزرع الكبد، ووجود مشاكل في القلب أو الرئة التي تتطور بسبب تضيق الشريان الرئوي. يكون العديد من البالغين قادرين على عيش حياة طبيعية.

٩- متلازمة الخبن 1p36 deletion syndrome 1p36

اضطراب وراثي ينجم عن خبن قطعة صغيرة من المادة الجينية في طرف الذراع القصيرة للصبغي ١. تُعرف هذه المتلازمة أيضاً باسم أحاد الصبغي 1p36 (Monosomy 1p36). وتسبب عيوباً خلقية وتغيرات في المظهر الجسدي وإعاقة ذهنية بدرجات متفاوتة.

الحدوث:

يراوح حدوث هذه المتلازمة بين ١ لكل ٥٠٠٠ إلى ١ لكل ١٠٠٠٠ طفل حديث الولادة، وقد تكون النسبة أكبر لأن بعض الأفراد غير مشخصين.

السبب:

تنجم معظم حالات متلازمة الخبن 1p36 عن خبن جديد في المنطقة القاصية من الذراع القصيرة من الصبغي ١. تراوح أماكن نقاط الخبن بين الموقعين 1p36.13 و 1p36.33 وبحجم وسطي يراوح بين ١,٥ ميغا أساس و ١٠ ميغا أساس.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

يعاني المرضى من فشل نمو يبدأ بعد الولادة، وسمنة، وتخلفاً عقلياً وخيماً في معظم الحالات ويكون العجز عن الكلام واضحاً أكثر من العجز الحركي واضطرابات سلوكية كتغير المزاج وإيذاء الذات، كما يعاني المصابون نقصاً في توتر العضلات hypotonia وعسر بلع dysphagia. ويكون الرأس صغيراً وقصيراً microbrachycephaly. واليافوخ الأمامي واسعاً متأخر الانغلاق والعينان غائرتان مع حاجبين مستقيمين، ويحدث نقص تنسج منتصف الوجه midface hypoplasia، مع أنف مسطح وعريض، النثرة philtrum (المنطقة بين الأنف والفم) طويلة والذقن مدبب (الشكل ١٨).



الشكل (١٨): طفل مصاب بمتلازمة الخبن 1p36. لاحظ النترة الطويلة والذقن المدببة .

وقد يعاني الأفراد المصابون مشاكل في الرؤية والسمع. ولدى بعض المصابين تشوهات في الهيكل العظمي والقلب والجهاز الهضمي والكلى والأعضاء التناسلية.

التشخيص:

يؤكد التشخيص بالتقنيات الجزيئية، مثل التهجين التألقي في الموضع FISH باستخدام مسابير probes خاصة بمنطقة الخبن 1p36، والقسيم الطرفي للذراع القصيرة للصبغي ١، وتقنية مصفوفة التهجين المجيني المقارن array comparative genomic hybridization (aCGH) الخاصة بهذا الخبن. وتقيم تشوهات القلب وعيوب الدماغ ومشاكل العين والسمع والهيكل العظمي بالوسائل الخاصة لكل منها.

المعالجة والتدبير:

يجب أن يكون تدبير هذا الاضطراب من عدة أوجه وتخصصات طبية مع التشديد على المتابعة المنتظمة. يُساعد التشخيص المبكر على الوصول إلى علاجات وإعادة تأهيل خاصة بكل مصاب تركز على التطور الحركي والإدراك والتواصل والمهارات الاجتماعية.

الإنذار:

تختلف شدة متلازمة الخبن 1p36 بين الأفراد المصابين. ويبدو أن النوبات والمشاكل الطبية الأخرى تتحسن مع مرور الوقت. يظل المرضى بحاجة إلى الاعتماد على الآخرين في معظم أنشطة الحياة اليومية، ولا بد من الدعم الطبي في جميع مراحل الحياة. يعيش عادة الأفراد المصابون بمتلازمة الخبن 1p36، ويصلون إلى مرحلة البلوغ ويتابعون حياتهم.

الأمراض الوراثية الأحادية الجين الصبغية الجسدية السائدة

رامي جرجور

الأمراض المندلية السائدة

أولاً - متلازمة مارفان Marfan syndrome

اضطراب وراثي في النسيج الضام، يقدر حدوثه عالمياً بنحو ٢-٣/١٠٠٠٠.

الأعراض السريرية

تختلف علامات متلازمة مارفان وأعراضها اختلافاً كبيراً في شدتها وموعد بدايتها وسرعة سيرها. هناك أكثر من ٣٠ علامةً وعرضاً مختلفاً مرتبطاً بمتلازمة مارفان، لكن أهم عرضين أساسيين للمتلازمة هما مشاكل الرؤية الناجمة عن انتباذ العدسة في إحدى العينين أو في كلتيهما، وعيوب الأوعية الدموية الكبيرة ولاسيما الشريان الأبهر.

١- أعراض الجهاز الهيكلي:

يتميز الهيكل العظمي في المصابين بمتلازمة مارفان بازدياد النمو الخطي في العظام الطويلة وبرخاوة المفاصل، ويكون المصابون طوال القامة ونحيلين (الشكل ١)، وتكون أصابع اليدين والقدمين طويلة (عنكبية الأصابع arachnodactyly)، والمسافة بين نهايتي الذراعين الممدودتين أكثر من طول الجسم. من المهم ملاحظة أن المصابين بمتلازمة مارفان ليسوا بالضرورة طوال القامة وفقاً للمعايير السكانية؛ وإنما هم أطول مما كان متوقعاً من حيث خلفيتهم الوراثية genetic background. يؤدي اجتماع فرط نمو العظام ورخاوة المفاصل إلى علامات الإبهام والرسغ المميزة لهذه المتلازمة (الشكل ٢).

قد يؤدي دوران الوجه الإنسي للكاحل نحو الداخل إلى أقدام مسطحة pes planus. تشمل الميزات الأخرى الشائعة الوجه الطويل والضيّق والأسنان المتراكبة والجنف أو الحُداب والصدر المقعر أو صدر الحمامة (الصدر الجؤجؤي) pectus carinatum.

٢- أعراض الجهاز القلبي الوعائي:

تشمل المظاهر القلبية والوعائية توسع الشريان الأبهر على مستوى جيوب فلسالفا sinuses of Valsalva، والتأهب لتمزق الأبهر، وتدلي الصمام التاجي مع قلس أو من دونه، وتدلي prolapse الصمام ثلاثي الشرف، وتوسع الشريان الرئوي الداني.

٣- الأعراض العينية:

يعاني معظم المصابين بمتلازمة مارفان من حسر النظر. أما انتباذ العدسة ectopia lentis (الشكل ٣) فهو السمة المميزة لمتلازمة مارفان، ولكنه يحدث في نحو ٦٠٪ من المصابين فقط. وقد يحدث الساد في سن البلوغ، كما تكثر الإصابة بالزرق في الأشخاص المصابين بمتلازمة مارفان مقارنة بغير المصابين بها.

٤- أعراض الجهاز التنفسي:

قد تحدث الفقاعات الرئوية Lung bullae في الفص العلوي خاصة، وقد يؤهب ذلك لاسترواح الصدر العفوي spontaneous pneumothorax.

٥- أعراض الجهاز العصبي:

قد يتسع الكيس السحائي في المنطقة القطنية العجزية (توسع الجافية dural ectasia)؛ مما قد يؤدي إلى تأكل العظام وانضغاط الأعصاب. وتشمل الأعراض الآلام في أسفل الظهر، وفي الجزء الداني من الساق، والضعف والخدر فوق الركبتين وتحتهما، والألم في منطقة الأعضاء التناسلية والمستقيم.

الأسس الوراثية

تنجم متلازمة مارفان عن مجموعة متنوعة واسعة من الطفرات في جين الفيبرلين-١ fibrillin-1 (FBN1) الموجود على الصبغي 15q21.1. ويرتبط الفيبرلين-١ بغيره من بروتينات الفيبرلين-١ وبجزيئات أخرى لتكوين شعيرات خيطية تسمى اللييفات الميكروية microfibrils. تصبح اللييفات الميكروية جزءاً من الألياف fibers التي توفر القوة والمرونة للأنسجة الضامة. إضافة إلى ذلك تخزن اللييفات الميكروية جزيئات تسمى عوامل النمو تطلقها في أوقات مختلفة للسيطرة على النمو وإصلاح الأنسجة والأعضاء في جميع أنحاء الجسم. ويمكن أن تقلل الطفرات في جين FBN1 من كمية الفيبرلين-١ الفعال والمتاح لتشكيل اللييفات الميكروية الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض تشكيلها، ونتيجة لذلك يتم إطلاق عوامل النمو على نحو زائد وتنقص المرونة في العديد من الأنسجة، مما يؤدي إلى فرط نمو الأنسجة وعدم استقرارها.

التشخيص

تشخص متلازمة مارفان سريرياً اعتماداً على القصة العائلية والموجودات المميزة في أجهزة الجسم المتعددة. تعطى أهمية خاصة لانتباذ العدسة ولأم الدم الأبهرية في تشخيص متلازمة مارفان لأنها نوعية للمرض ولأهميتها السريرية. إن

حساسية الاختبارات الجينية الجزيئية غير كاملة لأسباب غير معروفة، ولكن يمكن تفسير ذلك بحدوث طفرات FBN1 في مواقع غير نموذجية أو إلى التغايرية الجينية heterogeneity.

التدبير

ليس ثمة علاج لمتلازمة مارفان، ويلاحظ أن متوسط العمر المتوقع قد ازداد إلى حد كبير على مدى العقود القليلة الماضية، وهو الآن مماثل لمتوسط عمر الشخص العادي. يتم التعامل مع المتلازمة ببساطة بمعالجة كل عرض يظهر في المريض، وتعطى الأدوية الوقائية على وجه الخصوص (حتى للأطفال الصغار) لإبطاء تطور تمدد الشريان الأبهر. كما تعالج الأضرار التي لحقت بصمامات القلب بالسيطرة على اللانظميات القلبية arrhythmias، والتقليل من سرعة ضربات القلب، وتخفيض ضغط الدم.

التوعية الوراثية الخاصة بمتلازمة مارفان

متلازمة مارفان هي اضطراب وراثي صبغي جسدي سائد، ينجم نحو ٧٥٪ من حالاته عن وراثة طفرة من أحد الوالدين، في حين ينجم ٢٥٪ من الحالات عن طفرة جديدة do novo. وتعتمد المخاطر التي يتعرض لها إخوة المريض على وضع الوالدين. فإذا كان أحد الوالدين مصاباً فاحتمال إصابة الأخ أو الأخت هو ٥٠٪. أما إذا ولد الطفل المصاب لوالدين سليمين سريرياً فمن المرجح أن الطفل لديه طفرة جديدة مسببة للمرض، واحتمال إصابة الإخوة أقل بكثير من ٥٠٪، ولكنه أعلى من معدل الخطورة العام في المجتمع population risk بسبب احتمال حدوث التزيق (الموزايكية) في الخلايا المنتشة (الجنسية) germline في حالات نادرة.

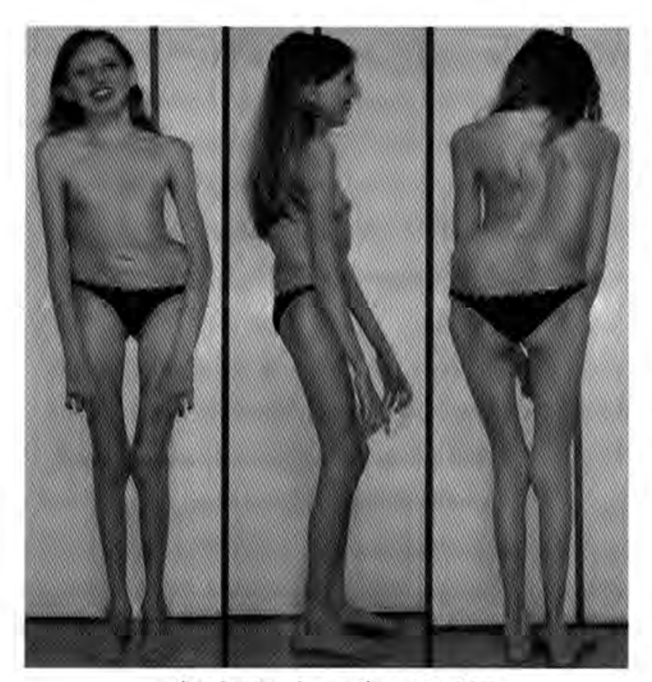
يتعرض أطفال المرضى الذين يعانون متلازمة مارفان للإصابة بمتلازمة مارفان بنسبة ٥٠٪. ويمكن إجراء التشخيص ما قبل الولادة في حالات الحمل العالية الخطورة إذا كانت الطفرة المسببة لمتلازمة مارفان معروفةً في الأسرة. ويمكن استخدام الاختبارات الجينية قبل التعشيش preimplantation genetic testing لضمان عدم انتقال متلازمة مارفان إلى الأبناء.

ثانياً – الوُرام الليفِي العصبي I

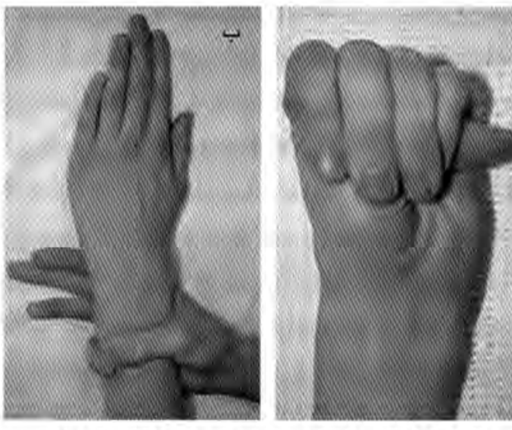
كان يدعى سابقاً داء فون ريكلينغ هاوزن، ونسبة الحدوث ١/٣٠٠٠-٤٠٠٠ عالمياً.

الأعراض السريرية

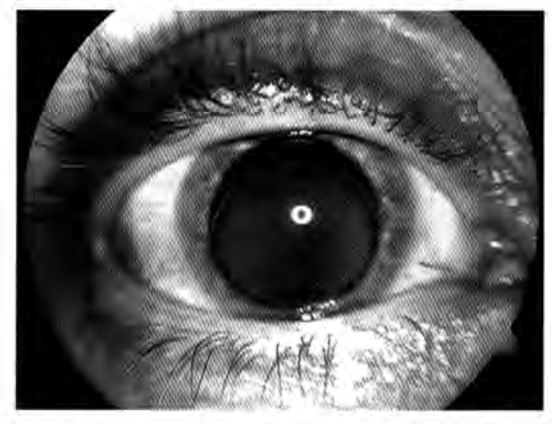
الورام العصبي الليفي (النمط ١) Neurofibromatosis Type 1 هو مرض مرتبط بالعمر، تكون معظم علامات المرض واضحة بعد الولادة (أي في مرحلة الطفولة)، ولكن تظهر



الشكل (١): إمرأة مصابة بمتلازمة مارفان



الشكل (٢): الرسغ واليدين في مصابين بمتلازمة مارفان



الشكل (٣): انتباذ العدسة ectopia lentis في متلازمة مارفان

العديد من الأعراض كلما تقدم المريض بالعمر وحدثت لديه التغيرات الهرمونية. يجب الشك بتشخيص الوُرام الليفي العصبي (النمط ١) حين وجود اثنين أو أكثر من المعايير

التشخيصية التالية:

١- بقع القهوة بالحليب (ست أو أكثر)، قطرها ٥ مم أو أكثر في المرضى قبل البلوغ، أو قطرها ١٥ مم أو أكثر في المرضى بعد البلوغ (الشكل ٤).

٢- أورام عصبية ليفية من أي نمط (اثنان أو أكثر) (الشكل ٥).

أو ورم عصبي ليفي ضفيري الشكل (واحد أو أكثر) (الشكل ٦).

٣- نمش freckling إبطي أو أربي.

٤- ورم دبقي بصري Optic glioma.

٥- عقيدات ليش Lisch nodules (اثنتان أو أكثر) (ورم عابي قزحي iris hamartomas) (الشكل ٧).

٦- آفات عظمية مميزة، مثل خلل تنسج العظم الوتدي sphenoid dysplasia، أو الفصال الظنبوبي الكاذب tibial pseudarthrosis.

٧- وجود قريب من الدرجة الأولى (والد أو أخ أو ابن) مصاب بالورام الليفي العصبي (النمط الأول).

تشمل علامات الورام الليفي العصبي وأعراضه الإضافية ارتفاع الضغط الشرياني وقصر القامة وضخامة الرأس وتشوهات الهيكل العظمي مثل الجنف. ويكون معدل الذكاء طبيعياً في معظم الأفراد المصابين، ولكن تحدث صعوبات التعلم واضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (ADHD) في ٥٠-٧٥٪ منهم. تحدث النوب الصرعية في المرضى بنسبة أعلى مما هي في الأشخاص السليمين، وقد تحدث في أي عمر. وتكون النوبات الصرعية بؤرية، وقد يرافقها ورم في الدماغ أو احتشاء في منطقة محددة.

يكون متوسط العمر المتوقع للأفراد المصابين بالورام العصبي الليفي NF1 أقل بنحو ثماني سنوات مما هو عليه في الأشخاص السليمين.

الأسس الوراثية

ينجم الورام العصبي الليفي عن طفرة متغايرة الألائل heterozygous في جين NF1 الموجود على الذراع الطويلة من الصبغي ١٧ (17q11.2)، وهو يرمز بروتيناً يسمى النوروفيبرومين neurofibromin الذي يعمل كابتاً للورم tumor suppressor. تسبب الطفرات في هذا الجين إنتاج بروتين غير فعال لا يتمكن من تنظيم الانقسام والنمو الخلوي، ونتيجة لذلك تتشكل الأورام العصبية الليفية على طول الأعصاب في كامل الجسم. مازالت آلية حدوث بقع القهوة بالحليب واضطرابات التعلم غير واضحة حتى الآن.

التشخيص

يشخص الورام العصبي الليفي اعتماداً على الموجودات السريرية. نادراً ما تكون التحاليل الوراثية الجزيئية ضرورية للتشخيص.

الإنذار

الورام العصبي الليفي مرض متنوع التظاهرات ومترقٍّ؛ لذلك يصعب التكهن بإنذاره. تعبر طفرات جين NF1 عن المرض بشكل مختلف حتى بين المرضى الذين ينتمون إلى عائلة واحدة، وتسمى هذه الظاهرة التعبيرية المتغيرة variable expressivity. على سبيل المثال لا يكون لدى بعض الأفراد أي أعراض، في حين تكون الأعراض في غيرهم سريعة الظهور ومترقية وشديدة.

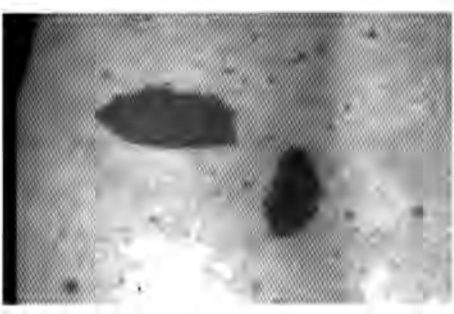
إن مصدر القلق الرئيسي للكثير من المرضى هو التشوهات الجلدية الناجمة عن الأورام الليفية العصبية والآفات المصطبغة، وتشوهات الأطراف في بعض الأحيان. ومع ذلك هناك مضاعفات أكثر خطورة، وإن كان معظمها نادراً جداً، ويعيش العديد من المرضى حياة طبيعية تماماً ودون مشاكل.

التدبير

يشمل التدبير علاج المضاعفات التي تتضمن العين أو الجهاز العصبي أو الجهاز القلبي الوعائي والعمود الفقري، أو العظام الطويلة، ويشمل كذلك استئصال التشوهات أو الأورام الجلدية المنفصلة أو الأورام الليفية العصبية تحت الجلد جراحياً. علاج الأورام الدبقية البصرية غير ضروري عموماً لأنها تكون عادة من دون أعراض ومستقرة سريرياً. وغالباً ما يتطلب الجنف تدبيراً جراحياً.

التوعية الوراثية الخاصة بالورام العصبي الليفي (النمط ١)

يورث الوُرام الليفي العصبي (النمط ١) بطريقة صبغية جسدية سائدة. يحدث هذا المرض في نصف الحالات نتيجة لطفرة جديدة de novo في مورثة NF1. ويرث أبناء المريض المصاب التغير في جين NF1 بنسبة ٥٠٪، ولكن تتفاوت الأعراض السريرية للمرض تفاوتاً كبيراً، حتى داخل الأسرة

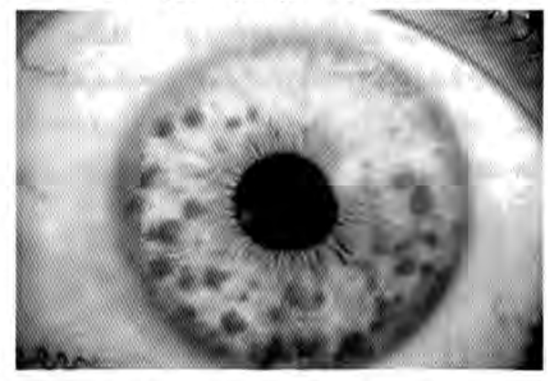


الشكل (٤): بقع القهوة بالحليب

الشكل (٥): أورام عصبية ليفية



الشكل (٦): ورم عصبي ليفي ضفيري الشكل



الشكل (٧): عقيدات ليش Lisch nodules

الواحدة. ويمكن استخدام التشخيص ما قبل الولادة في حالات الحمل عالية الخطورة إذا كانت الطفرة المسببة للمرض معروفة في الأسرة.

ثالثاً - التصلب الحدبي

التصلب الحدبي Tuberous sclerosis هو اضطراب وراثي ينمو فيه العديد من الأورام السليمة في أنحاء كثيرة من الجسد. نسبة حدوثه ١/٦٠٠٠ عالمياً.

الأعراض السريرية

١- في الجلد:

يآف الجلد في كل المصابين بالتصلب الحدبي. وتشمل الآفات: البقع ناقصة التصبغ Hypomelanotic macules (بقع أوراق الرماد ash- leaf spots) (٩٠٪ من الحالات) (الشكل ٨)، وآفات قصاصات الورق الجلدية confetti skin lesions (الشكل ٩)، والأورام الليفية الوعائية angiofibromas الوجهية (ورم غدي زُهمي adenoma sebaceum) (٧٥٪ من الحالات) (الشكل ١٠)، واللطخ الحرشاء shagreen patches (٥٠٪ من الحالات) (الشكل ١١).

٢- أعراض الجهاز العصبي المركزي:

يعاني نحو ٥٠٪ من المصابين بالتصلب الحدبي صعوبات التعلم التي تكون معتدلة أو شديدة، وأظهرت الدراسات أن ٢٥٪ - ٦١٪ من المصابين تتفق أعراضهم مع معايير تشخيص مرض الذاتوية (التوحد) autism. وأظهرت دراسة أجريت عام ٢٠٠٨ أن السلوك المؤذي للذات self-injurious behavior قد شخص في ١٠٪ من الأشخاص الذين يعانون التصلب الحدبي. كما قد تحدث اضطرابات سلوكية أخرى، مثل قصور الانتباه وفرط الحركة ADHD، والعدوانية، والوسواس القهري. ويكون معدل الذكاء أقل كلما كانت الأذية الدماغية بالتصوير بالرنين المغناطيسي MRI أكبر.

تعد أورام الجهاز العصبي المركزي السبب الرئيس للمراضة والوفيات في التصلب الحدبي، وتشمل العقيدات تحت البطانة العصبية subependymal nodules، وخلل تنسج القشر الدماغي cortical dysplasias، والأورام النجمية العملاقة الخلايا تحت البطانة العصبية subependymal giant cell astrocytomas التي يمكن تمييزها باستخدام التصوير العصبي. وقد تكبر هذه الأورام النجمية العملاقة الخلايا فتسبب ازدياد الضغط والانسداد مما يزيد من معدل المراضة والوفيات. ويعاني أكثر من ٨٠٪ من المرضى النوبات الصرعية.

٣- الأعراض الكلوية:

يصاب نحو ٦٠-٨٠٪ من المرضى بورم سليم يدعى الورم الشحمي العضلي الوعائي (angiomyolipomas (AML، كثيراً ما يسبب حدوث البيلة الدموية. ويعاني نحو ٢٠-٣٠٪ من المصابين بالتصلب الحدبي كيسات كلوية تسبب حدوث بعض

المشاكل.

٤- الأعراض القلبية:

تحدث الأورام العضلية المخططة rhabdomyomas في ٤٧-٦٧٪ من المصابين بالتصلب الحدبي، وتتراجع هذه الأورام مع مرور الوقت وقد تختفي أخيراً. وغالباً ما تكون هذه الأورام كبيرة في فترة ما بعد الولادة.

٥- الأعراض الرئوية:

يؤثر الورم الوعائي اللمفي العضلي الأملس Lymphangioleiomyomatosis في الرئتين في النساء بالدرجة الأولى، وقد قدر أنه يحدث في نحو ٣٠ -٤٠٪ من الإناث المصابات بالتصلب الحدبي.

٦- الأعراض العينية:

تصاب الشبكية في التصلب الحدبي بالأورام العابية hamartoma، وقد لوحظت في ٣٠-٥٠٪ من المرضى.

الأسس الوراثية

ينجم داء التصلب الحدبي عن حدوث طفرات في الجينين TSC1 وTSC2 اللذين يقومان في الحالات الطبيعية بدور كابت للورم، إلا أن هناك صعوبة في تحديد مكان وجود الطفرة في ما يقارب ٢٠٪ من المرضى من أجل تشخيص المرض باستخدام الاختبارات الجينية الحالية.

التشخيص

يعتمد تشخيص التصلب الحدبي على الموجودات السريرية. ويمكن تحديد التبدلات المتغايرة الألائل المسببة للمرض في ٧٥٪ -٩٠٪ من الأفراد الذين يستوفون المعايير السريرية لتشخيص التصلب الحدبي. ومن بين هؤلاء المرضى الذين تم تحديد التبدل المسبب للمرض عُثر على التبدلات في جيني TSC1 وTSC2 في ٣١٪ و٦٩٪ من المرضى على التوالي.

الإنذار

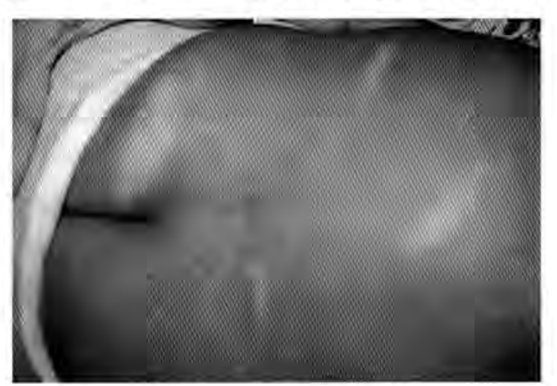
يعتمد إنذار المرض على شدة الأعراض التي قد تكون مجرد آفات جلدية خفيفة تصل إلى صعوبات التعلم، والنوبات الصرعية التي لا يمكن السيطرة عليها، والفشل الكلوي. ويعيش الأفراد الذين يعانون أعراضاً خفيفة حياة جيدة وطويلة ومنتجة، في حين يكون التعويق شديداً في الأفراد الذين يعانون الأعراض الشديدة. ومع ذلك قد يكون متوسط عمر معظم الأفراد المصابين بهذا المرض طبيعياً وذلك باستخدام الرعاية الطبية المناسبة.

التدبير

العلاج الدوائي لبعض مظاهر TSC ما يزال في مرحلة التطوير حالياً. ويتعرض المرضى عادة لنكس الأعراض السريرية، معدل البقيا المتوقع جيد ما لم تتأثر إحدى الوظائف الحيوية. وتتطلب غالبية المرضى بعض الأدوية للسيطرة على الأعراض، وعلى سبيل المثال تستخدم مضادات الصرع للسيطرة على النوب الصرعية.

التوعية الوراثية الخاصة بالتصلب الحدبي

يورث التصلب الحدبي بطريقة صبغية جسدية سائدة. يحدث التصلب الحدبي في ثلثي المرضى نتيجةً لطفرة جديدة de novo. احتمال أن يرث أبناء الفرد المصاب الطفرة المسببة للتصلب الحدبي ٥٠٪. إذا كانت الطفرة المسببة للمرض معروفة في الأسرة يمكن استخدام التشخيص ما



الشكل (٨): البقع ناقصة التصبغ



الشكل (٩): آفات قصاصات الورق الجلدية confetti skin lesions



الشكل (١٠): الأورام الليفية الوعائية الوجهية



الشكل (١١): اللطخ الحرشاء Shagreen patches

قبل الولادة في حالات الحمول عالية الخطورة.

رابعاً - فرط كولستيرول الدم العائلي

نسبة حدوث النمط المتغاير الألائل ١/ ٢٠٠-٥٠٠، أما النمط المتماثل الألائل فنسبة الحدوث فيه ١/ ١٦٠٠٠٠-١٠٠٠٠٠٠.

الأعراض السريرية

يتسم فرط الكولستيرول العائلي Familial hypercholesterolemia بارتفاع مستويات الكولستيرول (وخصوصاً الليبوبروتين منخفض الكثافة low-density lipoprotein (LDL))، وحدوث أمراض قلبية وعائية مبكرة. ويمكن مشاهدة الترسبات الصفراء من الدهون الغنية بالكولستيرول في أماكن مختلفة من الجسم مثل حول الجفن (المعروف باسم اللويحة الصفراء الجفنية xanthelasma palpebrarum) (الشكل ١٢)، والحافة الخارجية للقزحية (المعروف باسم القوس الشيخية للقرنية arcus senilis corneae) (الشكل ١٣)، والأوتار في اليدين، والمرفقين والركبتين والقدمين، ولاسيما في وتر أخيل (المعروفة باسم ورم الوتر الأصفر tendon xanthoma) (الشكل ١٤).

يؤدي تسارع ترسب الكولستيرول في جدران الشرايين إلى تصلب الشرايين، وهو السبب الكامن وراء أمراض القلب والأوعية الدموية. تكون أكثر المشكلات شيوعاً في فرط الكولستيرول العائلي هي إصابة الشرايين التاجية التي قد تؤدي إلى الذبحة الصدرية angina pectoris أو النوبات القلبية heart attacks في سن أصغر بكثير مما هو متوقع في عموم السكان.

هناك نمطان من فرط الكولستيرول العائلي:

١- النمط متغاير الألائل heterozygous وينجم عن طفرة واحدة في أحد الجينات LDLR، ApoB، PCSK9، ويقدر هذا النمط بـ ٦٠-٨٠٪ من حالات فرط الكولستيرول العائلي.

٢- النمط المتماثل الألائل homozygous، وينجم عن طفرتين في أحد الجينات السابقة، أو طفرة واحدة في جينين مسببين للمرض. هذا النمط أكثر ندرة، ويبلغ معدل الانتشار ١/ ١٦٠٠٠٠-١٠٠٠٠٠٠.

الأسس الوراثية

أكثر أسباب فرط الكولستيرول العائلي شيوعاً هو طفرات جين LDLR التي تبلغ ٦٠-٨٠٪ من الحالات، وطفرة جين ApoB ١-٥٪ وطفرة جين PCSK٩ ٠-٣٪.

١- يتوضع جين LDL receptor LDLR على الذراع القصيرة من الصبغي ١٩ (13p13.1-13.3) وهناك أكثر من مئة طفرة معروفة. إن معدل انتفاذ penetrance هذه الطفرة هو ٩٠٪ لمتغايري الألائل.

٢- يتوضع جين APOB على الذراع القصيرة من الصبغي ٢ (2p24-p23)، ومعدل انتفاذ هذه الطفرة في المصابين بفرط الكولستيرول العائلي متغايري الألائل غير تام.

٣- يتوضع جين PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type9) على الصبغي ١ (1p34.1-p32)، وتسبب طفرته انخفاض عدد مستقبلات LDL على الخلايا الكبدية.

التشخيص

ثمة عدة معايير رسمية لتشخيص فرط الكولستيرول العائلي، وتشمل ما يلي:

١- فرط كولستيرول الدم الشديد: يجب الشك بتشخيص فرط الكولستيرول العائلي في الأشخاص الذين لديهم الموجودات التالية:

أ- في فرط الكولستيرول العائلي المتغاير الألائل:

- في البالغين غير المعالجين: مستويات عالية من الليبوبروتين منخفض كثافة C (LDL-C > ١٩٠ ملغ/دل [> ٤,٩ ملمول/لتر] أو مستويات الكولسترول الكلي > ٣١٠ ملغ/دل [> ٨ ملمول/لتر]،

- في الأطفال غير المعالجين أو المراهقين: مستويات LDL-C > ١٦٠ ملغ/دل [٤,١ ملمول/لتر] أو مستويات الكولسترول الكلي > ٢٣٠ ملغ/دل [> ٦ مليمول/لتر]).

ب- في فرط الكولسترول العائلي المتماثل الألائل: مستويات الكولسترول الكلي على نحو عام، ولكن ليس دائماً، > ٥٠٠ ملغ/ديسيلتر (> ١٣ مليمول/لتر).

٢- قصة سريرية لمرض قلبي تاجي مبكر بسبب تراكم اللويحات plaque في الشرايين التاجية وبالتالي تمزق هذه اللويحات.

٢- قصة سريرية لمرض قلبي تاجي مبكر بسبب تراكم اللويحات plaque في الشرايين التاجية، وبالتالي تمزق هذه اللويحات.

٣- الموجودات في الفحص السريري: الورم الأصفر، والقوس الشيخية للقرنية (أصبحت هذه شائعة على نحو متزايد في عموم الأشخاص مع التقدم في السن؛ لذلك تعد علامة تشخيصية في الأفراد الأصغر سناً فقط، ولا سيما قبل سن ٤٥ عاماً).

٤- يشير التاريخ الطبي للعائلة إلى تشخيص فرط كولستيرول الدم العائلي في أحد الأقارب.

٥- وجود طفرة في جين معروف أنه يرافق فرط الكولسترول العائلي.

الإنذار

١- النمط المتغاير الألائل: يزيد خطر حدوث أمراض الشرايين التاجية ٢٠ ضعفاً في الأشخاص المصابين بفرط الكولسترول العائلي غير المعالج. وتزيد الخطورة بنسبة ٥٠٪ لإمكان حدوث إصابة تاجية قاتلة أو غير قاتلة بعمر ٥٠ عاماً في الرجال غير المعالجين. أما النساء غير المعالجات فتصل نسبة الخطورة فيهن إلى ٣٠٪ بعمر ٦٠ عاماً.

٢- النمط المتماثل الألائل: يعاني معظم الأفراد المصابين بهذا النمط من إصابات قلبية تاجية وهم في منتصف العشرينيات من العمر. ومعدل الموت أو الخضوع لجراحة المجازات التاجية coronary bypass قبل سنوات المراهقة مرتفع. كما يشيع حدوث تضيق الأبهر الشديد.

التدبير

١- النمط المتغاير الألائل: يعالج فرط الكولستيرول العائلي بالستاتينات Statins. تخفض الستاتينات مستويات الكولستيرول والليبوبروتين منخفض الكثافة LDL، وقد تدعو الحاجة في بعض الأحيان إلى إضافة أدوية أخرى. أظهرت الدراسات أن معالجة فرط الكولستيرول العائلي بالستاتين تؤدي إلى تخفيض الوفيات الناجمة عن أمراض القلب التاجية بنسبة ٤٨٪، إذ يصبح المرضى أقل عرضة للوفاة من أمراض القلب والشرايين، وبالتالي تصبح نسبة الوفيات القلبية الوعائية لديهم مماثلة لعموم السكان. وتؤكد نتائج الدراسات أهمية الكشف المبكر عن فرط الكولستيرول العائلي والعلاج بالعقاقير المخفضة للكوليسترول.

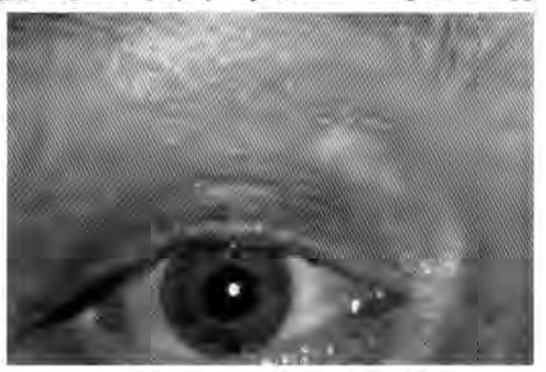
٢- النمط المتماثل الألائل: تدبير حوادث هذا النمط أكثر صعوبة؛ إذ تكون وظيفة مستقبلات LDL في قدرتها الدنيا إن لم تكن وظيفتها معدومة تماماً. وفعل الجرعات العالية من الستاتينات بالمشاركة مع أدوية أخرى فعل متواضع في تحسين مستويات الدهون. إذا لم ينجح العلاج الطبي في خفض مستويات الكولستيرول في الدم يمكن استخدام فصادة LDL؛ ويتم ذلك بتصفية LDL من مجرى الدم في عملية تشبه الديال dialysis. يمكن زراعة الكبد في الحالات الشديدة جداً، مما يوفر كبداً جديدة مع مستقبلات LDL طبيعية الوظيفة، ويؤدي ذلك إلى تحسن مستويات الكولستيرول في الدم تحسناً سريعاً، ولكن هناك خطورة حدوث مضاعفات كما في زرع الأعضاء الصلبة (مثل الرفض، والالتهابات، أو التأثيرات الجانبية للأدوية اللازمة لتثبيط الرفض).

٣- الأطفال: لما كان فرط الكولستيرول العائلي موجوداً منذ الولادة ومع بداية تصلب الشرايين في وقت مبكر من الحياة، كان من الضروري أحياناً علاج الشبان البالغين أو المراهقين كذلك بالأدوية التي وضعت أصلاً للبالغين. ويفضل الكثير من الأطباء وبسبب مخاوف تتعلق بالسلامة استخدام حاجزات الحمض الصفراوي bile acid sequestrants والفينوفايبرات fenofibrate لأنها مرخصة في الأطفال. مع ذلك، يبدو أن الستاتينات آمنة وفعالة، ويمكن استخدامها في الأطفال الأكبر سناً كما في الكبار.

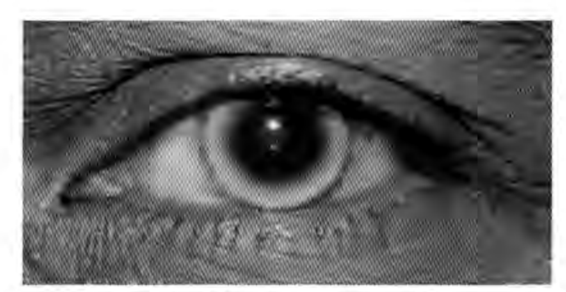
التوعية الوراثية

فرط الكولستيرول العائلي (بنمطيه المتغاير والمتماثل الألائل) هو اضطراب وراثي صبغي جسدي سائد، يكون فيه أحد الوالدين مصاباً في جميع الحالات تقريباً. كل طفل لمريض مصاب بفرط الكولستيرول العائلي يحتمل أن يرث الطفرة المسببة للمرض بنسبة ٥٠٪.

إذا كان الوالدان مصابين بفرط الكولستيرول العائلي المتغاير الألائل فنسبة احتمال إصابة كل حمل بالمرض هي ٧٥٪ (أي ٥٠٪ احتمال الإصابة بفرط الكولستيرول العائلي المتغاير الألائل، و٢٥٪ احتمال الإصابة بفرط الكولستيرول



الشكل (١٢): اللويحة الصفراء الجفنية



الشكل (١٣): القوس الشيخية في القرنية



الشكل (١٤): ورم الوتر الأصفر

العائلي المتماثل الألائل).

يمكن إجراء التشخيص ما قبل الولادة لحالات الحمل عالية الخطورة إذا تم تحديد الطفرة الممرضة في أحد أفراد الأسرة المصاب بفرط الكولستيرول العائلي المتغاير الألائل، (أو إذا تم تحديد كلتا الطفرتين الممرضتين في أحد أفراد الأسرة المصاب بفرط الكولستيرول العائلي المتماثل الألائل)، لكن هذا الأمر غير شائع.

خامساً - داء السلائل الغدية العائلي familial adenomatous polyposis (FAP)

تراوح نسبة الحدوث بين ١/٧٠٠٠ و ١/٢٢٠٠٠.

الأعراض السريرية

تشمل أمراض السلائل القولونية المرافقة للطفرة في جين APC:

١- **داء السلائل القولوني الغدي العائلي Familial AP التقليدي:** وهو مرض وراثي، تتشكل فيه أكثر من ١٠٠ سليلة غدية قبل سرطانية precancerous تبدو في ظهارة القولون على نحو رئيس. تظهر وسطياً بعمر ١٦ سنة (يراوح البدء في عمر ٧-٣٦ سنة). ويؤخذ في الحسبان تشخيص FAP عموماً في الأفراد حاملي السلائل التي تحدث قبل سن ٤٠ عاماً.

معايير التشخيص:

أ- ألا يقل عدد السلائل عن ١٠٠ سليلة قولونية مستقيمية غدية، ولكن يجب ملاحظة أن وجود ١٠٠ أو أكثر من السلائل القولونية المستقيمية ليس نوعياً لداء السلائل القولوني الغدي العائلي. وقد تساعد الاختبارات الجينية على التفريق بين ما يندرج تحت اسم داء السلائل القولوني الغدي العائلي (FAP) وبين داء السلائل المرتبط بالجين MUTYH (MUTYH-associated polyposis-MAP))، (وهو داء سلائل غدي عائلي وراثي، ولكنه جسمي متنحٍ) وبقية حالات السلائل القولونية المجهولة السبب.

ب- أقل من ١٠٠ سليلة غدية مع وجود شخص قريب مصاب بداء السلائل القولوني الغدي العائلي.

٢- **داء السلائل القولوني الغدي العائلي المُوهَن attenuated FAP:** يتميز بخطورة كبيرة للإصابة بسرطان القولون، ويكون عدد السلائل القولونية فيه أقل (يراوح بين ١٠ و٩٩)، وتتوضع السلائل في مكان دانٍ، ويشخص سرطان القولون في سن متأخرة، وقد يكون تدبيره مختلفاً إلى حد كبير.

معايير التشخيص المقترحة:

أ- يراوح عدد السلائل الغدية بين ١٠ و ٩٩، ويجدر الذكر أن الأشخاص الذين لديهم ١٠٠ أو أكثر من السلائل التي تحدث في الأعمار المتقدمة (٣٥ إلى ٤٠ سنة أو أكثر) قد يكون لديهم داء السلائل القولوني الغدي العائلي الموهَن.

ب- وجود تاريخ مرضي لسرطان القولون والمستقيم قبل سن ٦٠ عاماً، وتاريخ عائلي لداء السلائل الغدي المتعدد.

٣- متلازمة غاردنر Gardner syndrome: تتميز بحدوث السلائل القولونية النموذجية FAP جنباً إلى جنب مع الأورام العظمية osteomas وأورام الأنسجة الرخوة.

٤- متلازمة توركو Turcot syndrome: وهي وجود السلائل القولونية مع الأورام العصبية المركزية.

الأسس الوراثية

يتوضع الجين APC الكابت لنمو الورم على الصبغي الخامس (5q21)، وهو الوحيد الذي تحدث فيه طفرات تؤدي إلى الحالات المختلفة من أمراض السلائل القولونية المرافقة لجين APC. إن وظيفة هذا الجين غير مفهومة تماماً، بيد أن له شأناً في الطور التالي metaphase من الانقسام الفتيلي mitosis. يعزز البروتين APC الطبيعي الموت الخلوي المبرمج في خلايا القولون. وينجم عن طفرات الجين APC بروتين مجدوع truncated غير وظيفي. وتشخص الطفرات على نحو رئيس باستخدام سَلْسَلَة الدنا.

التشخيص

يعتمد التشخيص في المقام الأول على الموجودات

السريرية. تكشف الاختبارات الجينية الجزيئية لجين APC التغيرات المسببة للمرض في ما يصل إلى ٩٠٪ من الأفراد المصابين بداء السلائل القولوني الغدي العائلي التقليدي. وغالباً ما تستخدم الاختبارات الجزيئية في التشخيص المبكر لأفراد الأسرة المعرضين للخطر، وكذلك في تأكيد تشخيص داء السلائل القولوني الغدي العائلي، أو داء السلائل القولوني الغدي العائلي الموهن في المرضى الذين تكون الموجودات فيهم ملتبسة (على سبيل المثال: تعداد السلائل الغدية < ١٠٠). وتقلل هذه الاختبارات الحاجة إلى إجراءات المسح المكلفة في أفراد الأسرة الذين لم يرثوا التبدل الجيني المسبب للمرض.

الإنذار

متوسط العمر المتوقع للمرضى المصابين بداء السلائل القولوني الغدي العائلي غير المعالج ٤٢ عاماً ويمتد العمر المتوقع إلى حد كبير في المعالجين باستئصال القولون.

إن الأسباب الأكثر شيوعاً للوفاة في المرضى الذين أجري لهم استئصال القولون هي سرطانات الجهاز الهضمي العلوي والأورام الرباطية desmoid tumor، وهذا هو السبب في أن برامج المراقبة ضرورية بعد استئصاله؛ لأن استئصال القولون يعالج خطر حدوث سرطان القولون فقط.

التدبير

ينصح باستئصال القولون colectomy حين يكون عدد السلائل الغدية أكثر من ٢٠ أو ٣٠، وقد تسبب الأدوية المضادة للالتهابات (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs) ولا سيما سوليندناك sulindac تراجُع الأورام الغدية في داء السلائل القولوني الغدي العائلي، وانخفاض عدد السلائل التي تتطلب الاجتثاث في المنطقة المتبقية من المستقيم في الأشخاص الذين أجري لهم استئصال القولون غير التام subtotal. يمكن إزالة الأورام العظمية لأسباب تجميلية. وتعالج الأورام الرباطية جراحياً بالاستئصال أو تعالج بالمسكنات، أو مضادات هرمون الإستروجين، أو بالعلاج الكيميائي السام للخلايا، أو بالإشعاع.

التوعية الوراثية

يورث داء السلائل القولوني الغدي العائلي بوصفه داءً وراثياً صبغياً جسدياً سائداً. يكون أحد الوالدين مصاباً في نحو ٧٠-٨٠٪ من المرضى. أما أطفال المرضى المصابين بداء السلائل القولوني الغدي العائلي فيكون لديهم احتمال ٥٠٪ لوراثة الطفرة المسببة للمرض. وقد تكون اختبارات التشخيص ما قبل الولادة، والتشخيص الوراثي قبل التعشيش PGD خياراً مفيداً إذا تم تعرف التبدل المسبب في أحد أفراد العائلة المصابين.

سادساً - سرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي
Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer (HNPCC)

يعرف أيضاً باسم داء لينش Lynch syndrome، تظهر نحو ١٤٠,٠٠٠ حالة جديدة من سرطان القولون والمستقيم في كل عام في الولايات المتحدة. سبب ٣ إلى ٥٪ من هذه السرطانات سرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي.

الأعراض السريرية

يتسم سرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي بازدياد خطر الإصابة بسرطان القولون وسرطان بطانة الرحم والمبيض والمعدة والأمعاء الدقيقة والسبيل الصفراوي والسبيل البولي والدماغ والجلد. تكون نسبة حدوث السرطانات في الأفراد المصابين بسرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي كالتالي: ٥٢٪ -٨٢٪ سرطان القولون والمستقيم (متوسط العمر حين التشخيص ٤٤-٦١ سنة)؛ ٢٥٪ -٦٠٪ سرطان بطانة الرحم في النساء (متوسط العمر حين التشخيص ٤٨-٦٢ سنة)؛ ٦٪ - ١٣٪ سرطان المعدة (متوسط العمر حين التشخيص ٥٦ عاماً)؛ ٤٪ -١٢٪ سرطان المبيض (متوسط العمر حين التشخيص ٤٢,٥ سنة، ويشخص ما يقارب ٣٠٪ من هذه الحالات قبل سن ٤٠ عاماً).

الأسس الوراثية

ينجم سرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي عن طفرات في أحد جينات إصلاح غلط التوافق mismatch repair الأربعة (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)، التي تُشاهَد طفراتها في الأورام التي تبدي عدم استقرار الساتل الميكروي microsatellite instability (MSI). تنجم معظم الحالات عن تغيرات في أطوال المكررات الثنائية النوكليوتيد من نمط السيتوزين والأدينين (تسلسل: CACACACACA ...). تقدر التبدلات في الجينين MLH1 و MSH2 بنحو ٩٠٪ من التبدلات المسببة لسرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي، في حين تقدر التبدلات في جين MSH6 بنحو ٧-١٠٪، وفي جين PMS2 بأقل من ٥٪.

التشخيص

يوضع التشخيص بوجود قصة عائلية تحقق معايير أمستردام Amsterdam criteria لتشخيص سرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي:

أ- معايير أمستردام I:

١- وجود ثلاثة أو أكثر من أفراد الأسرة شُخص فيهم

سرطان القولون والمستقيم، واحد منهم هو من أقارب الدرجة الأولى (الأم، الطفل، الأخ) للاثنين الآخرين.

٢- وجود جيلين متعاقبين مصابين بالمرض.

٣- وجود حالة أو أكثر لسرطان القولون مشخصة تحت سن ٥٠ عاماً.

٤- استبعاد داء السلائل القولوني الغدي العائلي FAP.

ب- معايير أمستردام II:

١- ثلاثة أو أكثر من أفراد الأسرة مصابون بالسرطانات المرتبطة بسرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي HNPCC، واحد منهم هو قريب من الدرجة الأولى للاثنين الآخرين.

٢- وجود جيلين متعاقبين مصابين بالمرض.

٣- وجود حالة أو أكثر من السرطانات المرتبطة بسرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي مشخصة تحت سن ٥٠ عاماً.

٤- استبعاد داء السلائل القولوني الغدي العائلي FAP.

التدبير

العلاج الأساسي لسرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي جراحي، ومن المستحسن لسرطان القولون استئصاله كاملاً مع مفاغرة لفائفية مستقيمية. لا ينصح بوجه عام استئصال القولون الوقائي قبل حدوث سرطان القولون للأفراد المعروف أن لديهم استعداداً للإصابة بسرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي؛ لأن تنظير القولون المنوالي هو إجراء وقائي فعال. يمكن أخذ الاستئصال الوقائي للرحم والمبايض (قبل حدوث السرطان) في الحسبان بعد الانتهاء من إنجاب الأطفال.

التوعية الوراثية

يورث سرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي بطريقة صبغية جسدية سائدة. يرث غالبية المرضى المشخص لديهم سرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي المرض من أحد الوالدين، لكن بسبب الانتفاذ غير التام incomplete penetrance، يكون عمر تطور مرض السرطان متغيراً، وقد يكون الحد من مخاطر الإصابة بالسرطان عن طريق فحص أو عملية جراحية وقائية أمراً صعباً، وقد يموت بعضهم موتاً مبكراً، وليس من الضروري أن يكون أحد والدي المريض الذي لديه تبدل في أحد الجينات المرتبطة بسرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي مصاباً بالسرطان. يحتمل أن يرث أطفال المصاب بسرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي الطفرة المسببة للمرض بنسبة ٥٠٪. التشخيص قبل الولادة ممكن في حالات الحمول العالية الخطورة إذا كان التبدل المسبب معروفاً في الأسرة. والتشخيص ما قبل الولادة ليس شائعاً على نحو عام للأمراض التي تظهر عادة في مرحلة الكهولة، ويكون العلاج متاحاً (مثل سرطان القولون والمستقيم اللاسليلي الوراثي).

سابعاً - كثرة الأصابع Polydactyly

نسبة الحدوث ١ من كل ٥٠٠ ولادة حية.

الأعراض السريرية

يحدث هذا المرض في يد واحدة أو في كلتا اليدين. تكون الإصبع الإضافية عادة قطعة صغيرة من الأنسجة الرخوة التي يمكن إزالتها، ولكنها قد تحتوي العظم من دون المفاصل في بعض الأحيان، ونادراً ما تكون إصبعاً وظيفية كاملة. تتوضع الإصبع الإضافية غالباً على الجانب الزندي (٨٠٪ من الحالات) (الشكل ١٥)، وتتوضع قليلاً على الجانب الكعبري (الشكل ١٦)، ويندر جداً أن تتوضع بين الأصابع الثلاث الوسطى. غالباً ما تنشأ الإصبع الإضافية فرعاً من إصبع موجودة، ونادراً ما تنشأ من الرسغ كما تنشأ الإصبع الطبيعية.

١- كثرة الأصابع الزندية: غالباً ما تكون كثرة الأصابع الزندية ثنائية الجانب، ويرافقها ارتفاق الأصابع syndactyly وكثرة الأصابع في القدمين. كثرة الأصابع بعد المحور (الجانب الزندي) هو اضطراب معزول شائع في الأطفال السود الأفارقة، ويكون نمط التوريث فيه جسدياً سائداً. كثرة الأصابع الزندية أكثر شيوعاً في الأفارقة الأصليين مقارنة بالقوقازيين والآسيويين المنغوليين Mongoloids، وهو أكثر شيوعاً في الأطفال الذكور. وفي المقابل تشاهد كثرة الأصابع الكعبرية في الأطفال البيض في سياق متلازمات مختلفة بوصفها انتقالاً جسدياً متنحياً.

٢- كثرة الأصابع الكعبرية: أقل شيوعاً. تشيع في الهنود (بنسبة ١/ ٣٠٠٠)، وهو ثاني اضطراب خلقي يصيب اليد من حيث الشيوع.

٣- كثرة الأصابع المركزية: نادرة الحدوث، كأن ترى إصبع إضافية في البنصر أو الوسطى أو السبابة. تصيب هذه الحالة السبابة أكثر مما تصيب البنصر.

الأسس الوراثية

ترتبط كثرة الأصابع بطفرات مختلفة، وتكون الطفرات في الجين نفسه أو في جواره. وقد ذكر أن الطفرات في مجموعات الجينات التطورية Hox-a أو Hox-d قد تؤدي إلى كثرة الأصابع، ومع ذلك لم يتم العثور على الأسباب

الجزيئية في ثلث الحالات المرتبطة بكثرة الأصابع.

قد تحدث كثرة الأصابع وحدها، والأكثر شيوعاً أن تحدث بوصفها عرضاً لمتلازمة تشوهية. وحين تحدث وحدها تكون الطفرات جسدية سائدة في أحد الجينات، أي إنها ليست سمة متعددة العوامل multifactorial trait. هناك ٩٧ متلازمة وراثية مرتبطة بأنواع مختلفة من كثرة الأصابع.

١- كثرة الأصابع الزندية: تحدث كثرة الأصابع الزندية بشكل مرض خلقي معزول، ولكنها قد تكون جزءاً من إحدى المتلازمات التي تحدث مع كثرة الأصابع الزندية، منها: متلازمة ميكيل Meckel syndrome ومتلازمة داون.

٢- كثرة الأصابع الكعبرية: ترافق متلازمات مثل متلازمة هولت أورام Holt-Oram syndrome وفقر دم فانكوني Fanconi anemia.

٣- كثرة الأصابع المركزية: ترافق متلازمات مثل متلازمة ميكيل وهولت أورام.

التشخيص

يتم التصنيف والتشخيص باستخدام التصوير الشعاعي لرؤية البنى العظمية.

التدبير

١- كثرة الأصابع الزندية: علاج هذا النوع معقد؛ لأن الهدف هو إزالة الإصبع الزائدة مع الحفاظ على استقرار الخنصر ووظيفته.

٢- كثرة الأصابع الكعبرية: لما كانت مكونات الإبهامين الاثنتين (الأصلية والزائدة) غير طبيعية، وجب اتخاذ قرار بشأن تصنيع أفضل إصبع ممكن. وبدلاً من بتر الإبهام الضامرة، لا بد من الحفاظ على الجلد والأظفار، والأربطة الجانبية والأوتار لتحسين وضع الإبهام المتبقية. ويوصى بالجراحة في السنة الأولى من العمر (بين ٩ و ١٥ شهراً من العمر).

٣- كثرة الأصابع المركزية: ينبغي أن يتم العلاج في وقت مبكر حيث يتم قطع العظم وإعادة تصنيع الرباط لمنع التشوهات، مثل تشوهات النمو الزاوي.

التوعية الوراثية الخاصة بكثرة الأصابع

تورث كثرة الأصابع المعزولة بطريقة جسدية سائدة. ويحتمل أن يرث كل طفل لمريض مصاب بكثرة الأصابع المعزولة الحالة نفسها بنسبة ٥٠٪.

ثامناً - داء هنتنغتون (HD)

يعرف أيضاً برقص هنتنغتون Huntington chorea، يصيب ٣-٧ من كل ١٠٠٠٠٠ من الأوربيين، وهو أقل شيوعاً في بقية



الشكل (١٥): كثرة الأصابع الزندية



الشكل (١٦): كثرة الأصابع الكعبرية

الأعراق كاليابانيين والصينيين والأفارقة.

الأعراض السريرية

داء هنتنغتون Huntington disease هو اضطراب حركي motor معرفي cognitive نفسي مترقٍ. متوسط العمر عند بدء الأعراض ٣٥ إلى ٤٤ سنة، ومتوسط البقيا ١٥ إلى ١٨ سنة بعد البدء، لكن المرض قد يبدأ في أي سن من الطفولة إلى الشيخوخة، وقد يتأخر ظهور الأعراض حتى بعد سن ٥٠ عاماً في ما يقارب ٢٥٪ من المرضى، وفي عدد قليل حتى بعد سن ٧٠ عاماً، يعاني هؤلاء المرضى الرقص واضطرابات المشية وعسر البلع، ولكن سير المرض يكون أكثر طولاً ولطفاً مقارنة بالمرضى التقليديين.

يجب الشك بتشخيص داء هنتغتون حين وجود ما يلي:

١- تعويق حركي مترقٍ يضم الرقص، وقد تتأثر الحركات الإرادية أيضاً: يحدث الرقص في أكثر من ٩٠٪ من المرضى، وهو اضطراب حركي غير إرادي يتكون من نفضات غير متكررة وغير دورية في الأطراف أو الوجه أو الجذع، وهو دلالة كبيرة على هذا المرض. يتزايد الرقص خلال السنوات العشر الأولى من بدء الإصابة. تستمر حركات الرقص خلال ساعات الاستيقاظ، ولا يمكن تثبيطها طوعاً، وتسوء بسبب الإجهاد. تحدث حركات لا إرادية أخرى، مثل بطء الحركة bradykinesia، والصمل rigidity، وخلل التوتر dystonia مع تقدم المرض. يحدث عسر التلفظ dysarthria في وقت مبكر وهو شائع. كما يحدث عسر البلع في المراحل المتأخرة. يحدث فرط المنعكسات في ٩٠٪ من المرضى، في حين يحدث الرمع clonus والاستجابة الأخمصية الباسطة في وقت متأخر وبتواتر أقل.

٢- الاضطرابات العقلية بما في ذلك التدهور المعرفي، وتغيرات الشخصية، و/ أو الاكتئاب: يحدث انخفاض شامل ومترقٍ في القدرات المعرفية في جميع مرضى داء هنتغتون. وتشمل التغيرات المعرفية النسيان وبطء عمليات التفكير وضعف القدرات الإبصارية الفراغية visuospatial، وضعف القدرة على التعامل مع المعارف المكتسبة. وجد العديد من الدراسات حدوث العجز المعرفي حدوثاً خفياً، ولكنه واضح قبل ظهور الأعراض الحركية.

يحدث عجز الذاكرة في وقت مبكر مع انخفاض القدرة على استرجاع المعلومات. ويكون عجز الذاكرة في داء هنتغتون أقل حدة بكثير مما هو عليه في مرض ألزهايمر.

تحدث تغييرات كبيرة في شخصية الأفراد المصابين بداء هنتغتون، وقد يحدث الذُهان psychosis الفعّال أيضاً، أو مرض الذهان الفصامي schizophrenic psychosis. ومن الاضطرابات السلوكية الشائعة الحدوث الانفجارية المتقطعة intermittent explosiveness واللامبالاة apathy والعدوانية ومُعاقرة الكحول alcohol abuse والعجز والانحرافات الجنسية وزيادة الشهية والوهام الزوراني delusion paranoid، أما الهلاوس فأقل شيوعاً.

تشاهد الإصابة بالاكتئاب في المرضى في المراحل قبل السريرية وقبل الأعراضية أكثر من ضعفي الإصابة المشاهدة في الأشخاص الطبيعيين. وآلية حدوث الاكتئاب في داء هنتغتون غير واضحة. الانتحار والتفكير في الانتحار شائعان أيضاً في المصابين بهذا الداء.

٣- التاريخ العائلي الذي يتفق مع النمط السائد للتوريث.

الأسس الوراثية

الجين الوحيد المعروف أنه يرافق مرض هنتنغتون هو الجين HTT. وإن تغير عدد المكررات الثلاثية النوكليوتيد CAG في الإكسون الأول من هذا الجين هو التبدل الوحيد المسبب لداء هنتنغتون. ويكون عدد هذه المكررات CAG في الألائل الطبيعية أقل من ٢٦، أما إذا كان العدد بين ٢٧ و٣٥ في الأليل فيدعى ذلك بالأليل المتوسط Intermediate alleles. ليس لدى الشخص ذي الأليل المتوسط خطر إحداث أعراض داء هنتغتون، ولكن بسبب عدم الاستقرار في سبيل CAG هناك خطورة لولادة طفل مع أليل يقع في المجال المسبب لداء هنتغتون (أي أكثر من ٣٦ مكررة). أما في حالة الألائل المسببة لداء هنتغتون HD-causing alleles فيبلغ تعداد متكررات CAG فيها ٣٦ أو أكثر. وهناك خطورة عالية عند الأشخاص الذين لديهم الأليل المسبب لداء هنتنغتون لإحداث هذا الداء في أثناء حياتهم.

التشخيص

يعتمد تشخيص داء هنتغتون على القصة العائلية الإيجابية، والموجودات السريرية المميزة، والكشف عن زيادة عدد المكررات ثلاثية النوكليوتيد CAG على ٣٦ متكررة في جين HTT.

التدبير

ليس ثمة علاج لداء هنتنغتون، ولكن هناك علاجات متاحة للحد من شدة بعض أعراضه. يتضمن العلاج الدوائي مضادات الذهان النمطية (هالوبيريدول haloperidol)، ومضادات الذهان غير النمطية (الأولانزابين olanzapine)، البنزوديازيبينات benzodiazepines، أو الأدوية المستنفدة للأمينات الأحادية monoamine depleting agent كالتيترابينازين tetrabenazine لمعالجة الحركات الرقصية. وتستخدم مضادات باركنسون لعلاج نقص الحراك hypokinesia والصمل. وتستخدم الأدوية نفسية التأثير psychotropic drugs، أو بعض أنواع العقاقير المضادة للصرع لمعالجة الاضطرابات النفسية (الاكتئاب، الأعراض الذهانية، نوبات العدوانية)، ويستعمل حمض الفالبرويك valproic acid لعلاج فرط الحراك الرمعي myoclonic hyperkinesia.

التوعية الوراثية

يورث داء هنتنغتون بطريقة جسدية سائدة. ويحتمل أن يرث أطفال المريض بداء هنتنغتون بنسبة الأليل المسبب ٥٠٪. الاختبار التنبؤي Predictive testing في البالغين اللاعرضيين

والذين لديهم اختطار الإصابة بالمرض موجود لكنه يتطلب تفكيراً متأنياً (بما في ذلك قبل الاستشارة الوراثية وبعدها في مرحلة ما بعد الاختبار) لأنه لا يوجد حالياً أي علاج لهذا الاضطراب. ومع ذلك، فإن الأفراد اللاعرضيين المعرضين للإصابة مؤهلون للمشاركة في التجارب السريرية. لا يعد الاختبار التنبؤي مناسباً للأفراد اللاعرضيين المعرضين للخطر والذين تقل أعمارهم عن ١٨ عاماً. التشخيص ما قبل الولادة عن طريق الاختبار الوراثي الجزيئي متاح حالياً.

تاسعاً - تكون العظم الناقص

يعرف أيضاً باسم الداء العظمي لبريتل Brittle bone disease، ومتلازمة لوبشتاين Lobstein syndrome. نسبة حدوثه ٢- ٥ من كل ١٠٠,٠٠٠.

الأعراض السريرية

يتظاهر تكون العظم الناقص Osteogenesis Imperfecta بقصر القامة، وبأعراض عصبية تشمل موه الدماغ التوصيلي communicating hydrocephalus، والانغلاف القاعدي basilar invagination، والنوب الصرعية، والصلبة الزرقاء (الشكل ١٧)، وفقدان السمع، وغيرها من المضاعفات. يمكن أن تسبب الكسور الألم الحاد أو المزمن، وانخفاض نوعية الحياة، والاكتئاب.

هناك أربعة أنماط من تكون العظم الناقص تصنف على النحو التالي:

النمط الأول: النمط الدرسي (الكلاسيكي) من دون تشويه مع صلبة زرقاء.

النمط الثاني: النمط المميت في فترة ما حول الولادة perinatally lethal.

النمط الثالث: تكون العظم الناقص المشوه المترقي.

النمط الرابع: تكون العظم الناقص مع صلبة طبيعية.

لا توجد معايير لتشخيص تكون العظم الناقص، ويعتمد التشخيص على وجود عدد من المظاهر السريرية تشمل:

- الكسور من دون رضوض أو مع رضوض خفيفة وذلك حين عدم وجود عوامل أخرى، مثل سوء المعاملة أو غيرها من أمراض العظام.
- قصر القامة أو قامة أقصر مما كان متوقعاً على أساس طول أفراد الأسرة غير المصابين، مع تشوه العظام في كثير من الأحيان.
- لون الصلبة الأزرق أو الرمادي.
- تكون الأسنان المعيب Dentinogenesis imperfect (DI).
- فقد السمع المترقي في مرحلة ما بعد البلوغ.
- رخاوة الأربطة Ligamentous laxity وغيرها من علامات شذوذ النسيج الضام.
- قصة عائلية لتكون العظم الناقص بما يتفق مع وراثة صبغية جسدية سائدة عادة.

وتتضمن الموجودات الشعاعية ما يلي:

١- كسور متفاوتة الأعمار ومراحل الشفاء، وتحدث في كثير من الأحيان في العظام الطويلة، ولكنها تحدث أيضاً في الأضلاع والجمجمة.

٢- فقرات «سمك القد» codfish vertebrae، وهي التي تحدث نتيجة الكسور الانضغاطية في العمود الفقري، تشاهد في البالغين.

٣- العظام الدرزية wormian bones.

٤- تبارز الحُقّ Protrusio acetabuli حيث يكون جوف مفصل الحق عميقاً جداً، ويتبارز الحق في تجويف الحوض.

٥- قلة العظم osteopenia أو تخلخل العظم، ويكشف بوساطة جهاز قياس امتصاص الأشعة السينية ذي الطاقة المزدوجة (DEXA).

الأسس الوراثية

تسبب الطفرات في الجينين COL1A1 و COL1A2 حدوث تكون العظم الناقص. يتوضع الجين COL1A1 على الصبغي ١٧، تسبب طفراته حدوث متلازمة إهلر- دانلوس، وتكون العظم الناقص (الأنماط الأول والثاني والثالث والرابع)، وتخلخل العظم Osteoporosis. أما الجين COL1A2 فيتوضع على الصبغي 7q21.3، وتسبب طفراته حدوث متلازمة إهلر- دانلوس، وتكون العظم الناقص، وتخلخل العظم، ومتلازمة مارفان اللانمطية atypical Marfan syndrome.

التشخيص

يستند تشخيص تكون العظم الناقص إلى:

١- القصة العائلية، قصة الكسور المتكررة، الموجودات السريرية المميزة.

٢- الموجودات الشعاعية (كسور ذات أعمار مختلفة ومراحل شفاء مختلفة، العظام الدرزية، فقرات سمك «القد»، قلة العظم.

٣- الاختبارات الجينية الجزيئية لـ COL1A1 و COL1A2، و/أو التحليل الكيميائي الحيوي للكولاجين من النوع ١. ويكشف التحليل الكيميائي الحيوي (أي تحليل بنية الكولاجين وكميته من النوع الأول المنتج في المختبر من زراعة خلايا الأرومة الليفية الجلدية dermal fibroblasts) عن

الغالبية العظمى (٨٤-٩٨٪) من مرضى الأنماط الأربعة آنفة الذكر من هذا الداء. وتكشف الاختبارات الجزيئية لمورثتي COL1A1 و COL1A2 عن أكثر من ٩٠٪ من الاضطرابات في المرضى الذين يعانون من أنماط تكون العظم الناقص الأربعة.

التدبير

تشمل الدعائم الأساسية للعلاج: تدعيم الأطراف وتقويم الأعضاء لتحقيق الاستقرار في المفاصل اللينة؛ وتعزيز النشاط البدني المناسب، وتقوية العضلات وتدبير الألم؛ والعلاج الطبيعي والمهني لتحسين ثباتية العظام، وتحسين القدرة على الحركة، ومنع التقفع contracture، ومنع تشوهات العمود الفقري والرأس. تستخدم أجهزة التنقل وفق الحاجة. يتم التعامل مع الكسور باستخدام القضبان داخل السيساء intramedullary rodding.

الاستشارة الوراثية

يورث تكون العظم الناقص بطريقة صبغية جسدية سائدة. وتختلف نسبة الحالات التي تسببها الطفرات الجديدة في الجينين COL1A1 أو COL1A2 بحسب شدة المرض. ويحمل كل جنين لمريض مصاب بأحد أشكال تكون العظم الناقص احتمال ٥٠٪ لوراثة الطفرة وحدوث بعض مظاهر تكون العظم الناقص. من الممكن وضع التشخيص ما قبل الولادة في حالات الحمل المعرضة للخطر بوساطة الاختبارات الجزيئية إذا تم تعرف طفرات COL1A1 أو COL1A2 في قريب مصاب. وقد يكون الفحص بالموجات فوق الصوتية (تخطيط الصدر)- إذا أجري في مركز ذي خبرة في تشخيص تكون العظم الناقص - ذا قيمة في تشخيص الأنماط المميتة ما قبل الولادة والشديدة قبل الأسبوع ٢٠ من الحمل، وقد يتم الكشف عن الأنماط المعتدلة في وقت لاحق من الحمل في حالة حدوث كسور أو تشوهات.



الشكل (١٧): الصلبة الزرقاء

عاشراً - حثل العضل التأتري

يصيب الحثل العضلي التأتري ١/٨٠٠٠ شخص عالمياً.

الأعراض السريرية

يتميز حثل العضل التأتري Myotonic dystrophy بضمور العضلات وبضعفها المترقي. ويغلب أن تحدث في الأشخاص الذين يعانون هذا الاضطراب تقلصات عضلية فترات طويلة (تأتر myotonia)، ويكونون غير قادرين على تحرير عضلات معينة بعد الاستعمال. فعلى سبيل المثال: قد يجد المريض صعوبة في تحرير قبضته من على مقبض الباب، وقد يصبح الكلام متداخلاً slurred speech لدى الأشخاص المصابين، أو قد يحدث قفل الفك مؤقتاً.

كما تضم أعراض الحثل العضلي التأتري وعلاماته الساد وعيوب التوصيل القلبي (في ٩٠٪ من الحالات)، و قد تؤدي التغيرات الهرمونية في الرجال المصابين إلى الصلع المبكر وإلى العقم. يغلب أن تظهر أعراض هذا المرض في العشرينيات أو الثلاثينيات من العمر، وقد تحدث في أي عمر. وتختلف شدة الحالة على نطاق واسع بين المرضى المصابين حتى بين المرضى من عائلة واحدة.

هناك نمطان رئيسان من حثل العضل التأتري: النمط ١ والنمط ٢. تتداخل علامات هذين النمطين وأعراضهما على الرغم من أن أعراض النمط ٢ تميل إلى أن تكون أكثر اعتدالاً من النمط ١. يصيب ضعف العضلات في النمط ١ خصوصاً الساقين واليدين والعنق والوجه. أما ضعف العضلات في النمط ٢ فيصيب في المقام الأول عضلات العنق والكتفين والمرفقين والوركين. وينجم هذان النمطان من الضمور العضلي عن طفرات في جينات مختلفة. يترافق النمطان مع مقاومة الإنسولين.

وقد ذكر ظهور ملامح الشخصية الوسواسية القهرية، والسلبية والعدوانية في المرضى. ففي دراسة على ٢٠٠ مريض من النمط ١، كانت السمات الشخصية والأعراض النفسية في المعدل الطبيعي، ولكن كان هناك احتمال كبير لدى ٢٧٪ من المرضى لحدوث اضطراب نفسي.

فرط النوم hypersomnia وتوقف التنفس في أثناء النوم من المظاهر الأخرى المعروفة جيداً والتي تظهر في وقت لاحق، وغالباً ما يحدث النوم المفرط نهاراً Excessive daytime sleepiness بسبب خلل وظيفي في مركز تنظيم النوم، وقد سجلت حوادث جميع أنواع اضطرابات النوم الأخرى. وذكرت حوادث توقف التنفس الانسدادي في أثناء النوم obstructive sleep apnoea في ٥٠٪ من مجموعة من ٤٠ مريضاً مصاباً

بالنمط ١.

هناك شكل من النمط ١ يدعى حثل العضل التأتري الخلقي يظهر حين الولادة. تشمل سماته المميزة نقص التوتر (الرخاوة) hypotonia، وحَنَف القدم clubfoot، والمشاكل التنفسية، وتأخر التطور، والتعويق الذهني. قد تهدد هذه المشاكل الصحية الحياة.

الأسس الوراثية

ينجم النمط ١ من حثل العضل التأتري عن ازدياد عدد المكررات الثلاثية CTG في المنطقة غير المرمزة لجين DMPK الموجود على الذراع الطويلة من الصبغي ١٩. يبلغ عدد المكررات الثلاثية CTG ٥-٣٤ في الأليل الطبيعي، أما في الأليل الطبيعي القابل للتطفر Mutable normal alleles فيبلغ عددها ٣٥-٤٩، ويكون هؤلاء الأشخاص لا عرضيين، أما أبناؤهم فيكونون عرضة لحدوث حثل العضل التأتري، فيما يكون عدد المكررات أكثر من ٥٠ في الأليل المرضي كامل الانتفاذ full penetrance alleles الذي يرافق حدوث المرض. ويكون عدد المكررات في النمط الخفيف ٥٠-١٥٠، وفي النمط التقليدي ١٠٠-١٠٠٠، وفي النمط الخِلقي أكثر من ألف.

الجين CNBP (ZNF9) هو الوحيد الذي يعرف أن طفراته تسبب حثل العضل التأتري النمط ٢، وهو موجود على الصبغي ٣. يحتوي الإنترون ١ في الجين CNBP تكرارية معقدة، (TG)n(TCTG)n(CCTG). تسبب زيادة عدد مكررات CCTG حثل العضل التأتري النمط ٢. ويراوح طول المعقد CCTG في الأليل الطبيعي بين ١١ و٢٦، أما في الأليل الطبيعي القابل للتطفر فيبلغ عددها ٢٧-٧٤، ويكون عدد المتكررات ٧٥-١١٠٠٠ في الأليل المرضي الكامل الانتفاذ، لا يوجد حثل عضل تأتري خلقي في النمط ٢.

التشخيص

يشتبه في تشخيص النمط الأول من حثل العضل التأتري في الأشخاص الذين يعانون ضعف العضلات المميز للمرض، ويتم تأكيده بالاختبار الجزيئي للمكررات CTG في جين DMPK بطول يزيد على ٣٤ مكررة. وتكشف الاختبارات الجزيئية عن المتغيرات المسببة للمرض فيما يقرب من ١٠٠٪ من المرضى. أما معدل الكشف عن النمط الثاني من المرض فهو أكثر من ٩٩٪ باستخدام تقانات التفاعل السلسلي البوليميرازي polymerase chain reaction (PCR) أو لطخة ساوذرن Southern blot.

التدبير

لا يوجد حالياً أي علاج محدد لحثل العضل التأتري؛ ولذلك يتم التركيز على تدبير مضاعفات المرض ولا سيما المتعلقة بالجهاز القلبي الرئوي والتي تقدر بـ ٧٠٪ من أسباب الوفيات الناجمة عن المرض. وقد تكون هناك حاجة إلى زرع ناظمات الخطا للمرضى الذين يعانون عيوب التوصيل القلبية. وتحسين نوعية الحياة التي يمكن قياسها باستخدام استبيانات محددة هو أيضاً الهدف الرئيسي للرعاية الطبية. قد يسبب توقف التنفس المركزي في أثناء النوم Central sleep apnoea، أو توقف التنفس الانسدادي في أثناء النوم النعاس المفرط في أثناء النهار، ويجب أن يخضع هؤلاء الأفراد لاختبارات النوم. ويمكن أن تتم المعالجة بالتهوية غير الباضعة Non-invasive ventilation إذا كان هناك خلل في تلك الاختبارات. وهناك أدلة على إمكان استخدام مودافينيل modafinil منبهاً للجهاز العصبي المركزي.

الاستشارة الوراثية

يورث حثل العضل التأتري بنمطيه صفةً صبغية جسدية سائدة. ويحتمل أن يرث أطفال المرضى المصابين بهذا المرض الأليل المرضي في ٥٠٪ من الحالات. ويمكن وضع التشخيص ما قبل الولادة حين يتأكد تشخيص حثل العضل التأتري بوساطة الاختبارات الجينية الجزيئية في أحد أفراد العائلة المصابين.

الأمراض الوراثية الصبغية الجسدية المتنحية

محمد علي عجلوني

تضم هذه المجموعة عدداً من الأمراض، أكثرها أهمية:

١- التليف الكيسي cystic fibrosis.

٢- الداء المنجلي sickle cell anemia.

٣- التالاسيميا thalassemia.

٤- بيلة الفينيل كيتون phenylketonuria.

٥- داء تاي-ساكس Tay-Sachs disease.

٦- متلازمة الرَّنَح و توسع الشعيرات ataxia-telangiectasia syndrome.

٧- فرط التنسج الكظري الخِلقي congenital adrenal hyperplasia.

٨- حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية familial Mediterranean fever.

٩- فقر دم فنكوني Fanconi anemia.

١٠- رنح فريدرايخ Friedreich ataxia.

١١- ارتفاع الغالاكتوز في الدم galactosemia.

١٢- داء غوشر Gaucher disease.

١٣- أدواء اختزان الغليكوجين glycogen storage disease.

١٤- الصمم الوراثي hereditary hearing loss.

١٥- أدواء عديد السكاريد المخاطي mucopolysaccharidosis.

١٦- تهدل الجلد الخلقي.

١٧- السماك الشائع.

١٨- داء ترسب الأصبغة الدموي.

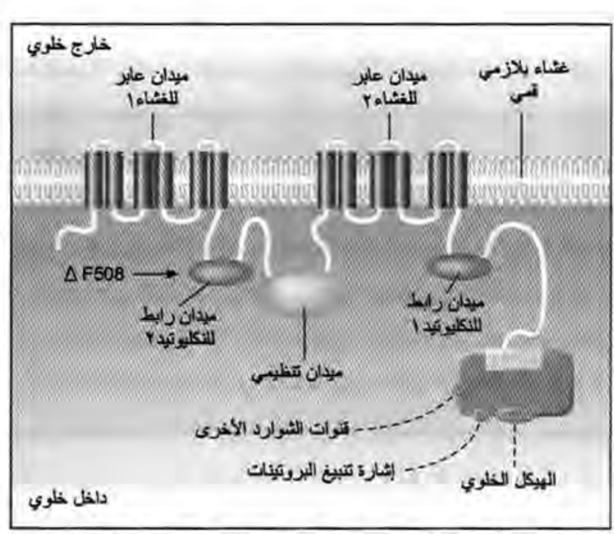
١ - التليف الكيسي cystic fibrosis

يُعدّ التليف الكيسي أكثر الأمراض الوراثية المميتة شيوعاً في شعوب شمالي أوربا والولايات المتحدة حيث يحمل فرد واحد من كل ٢٥ فرداً منهم جين المرض، ويصاب به واحد من كل ٢٥٠٠، في حين يصاب ١ من كل ١٩٠٠٠ في شعوب آسيا.

يورَّث التليف الكيسي بطراز صبغي جسدي متنحٍّ، ويتوضع جين المرض في الذراع الطويلة من الصبغي ٧. يرمِّز الجين بروتيناً يكوِّن قناة كلور ينظم عمله إنزيم cAMP، يسمى هذا البروتين بروتين التليف الكيسي العابر للغشاء والمنظِّم للعبور cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) (الشكل ١).

الآلية الإمراضية:

يتوضع البروتين في قمة غشاء الخلايا الظهارية للطرق



الشكل (١): شكل يبيِّن البنية المفترضة لبروتين CFTR. يحوي البروتين ١٤٨٠ حمض أميني وعدداً من الميادين المنفصلة الكروية والعابرة للغشاء. يعتمد تفعيل CFTR على الفسفتة، ولا سيما عبر البروتين كيناز A . نشاط القناة محكوم بالميدانين الرابطين للنكليوتيد اللذين ينظمان فتح القناة. يرسو المطراف الكربوكسيلي (المكون من تريونين وارجينين و لوسين) بتأثر رابط لـPDZ مع الهيكل الخلوي م محفوظة في تقارب شديد فيما بينها (الخطوط المتقطعة) إلى عدد من البروتينات المهمة. تؤثر هذه البروتينات المرافقة في وظائف CFTR التي تضم التوصيل وتنظيم القنوات الأخرى والتنبيغ الإشعاري والتوضع على الغشاء البلازمي القمي. يحوي كل ميدان عابر للغشاء ٦ حلزات ألفا عابرة للغشاء تشكل أجزاء منها المسام الممرر للكلور. الميدان التنظيمي هو مكان فسفتة بروتين كيناز A. تحدث الطفرة F508del الشائعة على سطح الميدان الرابط للنكليوتيد ١

الهوائية والقنوات الصفراوية والأمعاء والقناة الناقلة للمني والغدد العرقية والقنوات المعثكلية (البنكرياسية). تؤدي طفرة في الجين إلى خلل في بنية البروتين واختلال عمله في إفراز شاردة الكلور من الطبقة تحت المخاطية إلى قمة الخلايا الظهارية، فتتراكم الشاردة في الطبقة تحت المخاطية حابسة معها الماء؛ مما يؤدي إلى عدم كفاية إفراز الماء في اللمعة؛ ومن ثم تزداد لزوجة المفرزات سادَّةً بذلك القناة ومسببة أعراض المرض. وصفت نحو ١٩٠٠ طفرة في جين CFTR، أكثرها شيوعاً طفرة خبن الجين (F508del) deletion.

الأعراض:

يسبب الاختلاف الكبير في طفرات الجين والعوامل البيئية اختلافاً كبيراً في مدى إصابة الرئتين والمعثكلة والأجهزة الأخرى، لذلك فإن طيف أعراض المرض واسع مع سيطرة الأعراض التنفسية والهضمية.

الأعراض التنفسية: السعال هو العرض التنفسي الأكثر مشاهدة، وترافقه أخماج متكررة في الطرق التنفسية التي

تؤدي في نهاية الأمر إلى القصور التنفسي.

الأعراض الهضمية: يعاني ١٠-١٥٪ من الولدان المصابين بالتليف الكيسي انسدادَ اللفائفيileum (الجزء الثالث والأطول من الأمعاء الدقيقة) بالعِقي meconium، فيعاني الوليد انتفاخ البطن والقياء وعدم خروج العقي في الأربع والعشرين ساعة إلى الثماني والأربعين ساعة الأولى من الحياة.

يبدي أكثر من ٨٥٪ من الأطفال المرضى أعراض سوء امتصاص بروتيني ودهني ناجم عن قصور غدد المعثكلة الخارجية الإفراز، وتشمل أعراضها تغوطاً دهنياً كبير الحجم متكرراً مع عدم زيادة الوزن؛ على الرغم من الوارد الطعامي الجيد كما يعاني المرضى أرياحاً غزيرة. وبالفحص السريري يظهر في المريض تمدد (بروز) البطن، ونقص الكتلة العضلية، وسوء النمو وتأخر النضج.

السكري والتهاب المعثكلة المرتبطان بالتليف الكيسي:

السبيل البولي التناسلي: يغلب أن يتأخر النضج الجنسي مدة سنتين وسطياً. يكون أكثر من ٩٥٪ من الذكور المصابين فاقدي النطاف؛ لكن يحافظ المرضى على الوظيفة الجنسية عامة.

الغدد العرقية: يؤهب فقد الملح المفرط في العرق عند الأطفال الصغار لنوبات من نفاد الملح؛ ولا سيما في أثناء نوبات التهابات المعدة والأمعاء وفي الطقس الحار. ويُظهر هؤلاء الأطفال قُلاءً ناقص الكلور ويشكل نقص الصوديوم عامل اختطار؛ ولا سيما في المناخات الحارة. كثيراً ما يلاحظ الآباء بلورات الثلج على جلد أطفالهم، وقد يشعرون بالطعم المالح عند تقبيلهم.

التشخيص والتقييم:

يلخص الجدول التالي المعايير التشخيصية للتليف الكيسي:

المعايير التشخيصية للتليف الكيسي
وجود ملامح سريرية نموذجية (تنفسية أو معدية معوية أو بولية تناسلية)
أو قصة تليف كيسي في شقيق
أو اختبار تحري وليد إيجابي
إضافة إلى: دليل مخبري على وجود خلل في وظيفة بروتين CFTR
أو تركيزان مرتفعان لشاردة كلور العرق في يومين منفصلين
أو تحديد طفرتين في جين CF

المعالجة:

تشمل المعالجة: الصادات لمعالجة الأخماج، والإنزيمات المعيضة، والمعالجة الفيزيائية والمراقبة الدورية للتدخل الفعال والمبكر حين اللزوم.

التوعية الوراثية:

١- اختطار عودة المرض في العائلة في الحالات التالية:

١- إن إصابة الشخص بالمرض يعني أن كلاً من والديه يحمل طفرة الجين CFTR:

- وفي هذه الحالة يحتمل إنجاب شقيق مصاب بالمرض بنسبة ٢٥ ٪.

- يحتمل إنجاب شقيق حامل لطفرة واحدة للمرض بنسبة ٥٠٪.

٢- إذا كان قرين المريض سليماً وغير حامل لطفرة واحدة؛ يكون احتمال إنجاب طفل مصاب بالمرض نادراً جداً، ولكن يكون جميع أبناء المصاب في هذه الحالة حَمَلة CARRIER.

- **التشخيص قبل الولادة:**

أ- التشخيص الجزيئي بتحري طفرة في جين التليف الكيسي في الخلايا الجنينية التي يُحصل عليها ببزل السلى AMNIOCENTESIS في الأسبوع ١٥-١٨ من الحمل أو من أخذ عينة من الزغابات المشيمية CHORIONIC VILLUS SAMPLING (CVS) في الأسبوع العاشر من الحمل.

ب-التشخيص الجزيئي قبل التعشيش: يجرى على خلية واحدة يُحصل عليها بعد تلقيح بيضة الأم بنطفة الأب في المخبر، فإذا تبين أن البيضة الملقحة تحمل طفرتي الجين؛ لا تزرع في رحم الأم، وتزرع البيضة الملقحة السليمة.

٢- الداء المنجلي Sickle cell anemia

هو أكثر الأمراض الوراثية الأحادية الجين شيوعاً في الأمريكيين الأفارقة؛ إذ يصيب واحداً من ٣٧٥ فرداً من أصل إفريقي. كما أنه شائع في سورية ولا سيما في المنطقة الساحلية. يورث بطراز صبغي جسدي متنحٍ، وينجم عن طفرة نقطية في النوكليوتيد الثاني من الرامزة ٦ من جين β globin المتوضع على الصبغي ١١. يسبب استبدال الحمض الأميني الغلوتامين GTG بالفالين GAG في النوكليوتيد إنتاج هيموغلوبين شاذ يسمى الهيموغلوبين المنجلي أو الهيموغلوبين S الذي يَتبلمَر polymerization بعد نزع الأكسجين منه مغيراً شكل الكرية الحمراء فتصبح منجلية الشكل بعد أن كانت محدبة الوجهين، فلا تستطيع عبور الأوعية الدموية الدقيقة، فتسدها سداً متقطعاً أو دائماً مسببة نقص تروية نسيجية وخللاً حاداً ومزمناً في وظائف أعضاء الجسم، كما يُقصِّر عمر الكرية الحمراء

المنجلية؛ مما يؤدي إلى فقر الدم الانحلالي.

يكون المصاب بفقر الدم المنجلي متماثل الألائل homozygote أي HB SS؛ إذ تصل عنده نسبة الهيموغلوبين المنجلي إلى نحو ٩٠، وينجم عن وراثة جين الهيموغلوبين S من كلا الوالدين اللذين يكونان حاملين للمرض.

يكون نحو ثلث المصابين بفقر الدم المنجلي متغايري الألائل المركّبcompound heterozygote، فيرث المريض إضافة إلى أليل الهيموغلوبين S أليلاً طافراً آخر مثل بيتا تالاسيميا b-thalassemia أو هيموغلوبين C أو هيموغلوبين D لوس أنجلوس، أو هيموغلوبين E أو هيموغلوبين O العربي. وتسيطر في هؤلاء المرضى أعراض فقر الدم المنجلي؛ لأن كميات الهيموغلوبين المذكورة المرافقة قليلة (أقل من ٥٠ ٪ من مجمل هيموغلوبين الكرية الحمراء)، ويسمى مرضهم الداء المنجلي. يكون لجزيء الهيموغلوبين الطبيعي في الكريات الحمر شكل عالي النوعية يسمح له بنقل الأكسجين في الجسم، ولا تتآثر جزيئات الهيموغلوبين الواحدة مع الأخرى، في حين يؤدي وجود الهيموغلوبين S إلى تغيرات شكلية في «رباعية قسيمات» tetramer الهيموغلوبين (يتألف جزيء الهيموغلوبين الطبيعي من ٤ سلاسل غلوبين: اثنتان ألفا، واثنتان بيتا)، وفي حالة نقص الأكسجين تتآثر جزيئات الهيموغلوبين S فيما بينها مشكلة بُلْمرات polymers قاسية معطية الكريات الحمر شكلها المنجلي المميز.

المظاهر السريرية لفقر الدم المنجلي HB SS

الألم المنجلي: الملمح السريري الرئيس لفقر الدم المنجلي هو الألم المرتبط بالانسداد الوعائي الحاد وهو ألم لا يهدأ، يحدث في أي جزء من الجسم؛ ولا سيما في العظام، وهو أكثرها حدوثاً، وفي الصدر (ألم جنبي) وفي البطن وغيرها. يرافق الألم حمى معتدلة تستمر عدة ساعات حتى عدة أيام. ومن العوامل المؤهبة لحدوث النوبة الخمج والتجفاف والتعرض للبرد والطمث والولادة.

المضاعفات:

١- نوبة انعدام التنسج aplastic crisis.

٢- الاحتجاز الطحالي splenic sequestration.

٣- الأخماج ولا سيما الأخماج الرئوية.

٤- الحوادث الوعائية الدماغية.

٥- المضاعفات العظمية مثل متلازمة اليد والقدم (الشكل٢).

التشخيص:

يوضع التشخيص عادةً برحلان الخضاب. أما التشخيص الجزيئي؛ فيستخدم لتشخيص فقر الدم المنجلي قبل الولادي.

العلاج:

أ- الهيدروكسي يوريا هو دواء مثبط للنقي، وهو الدواء الوحيد الثابت الفعالية في إنقاص تواتر نوبات الألم المنجلي.

ب- زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): هو العلاج الشافي الوحيد لفقر الدم المنجلي.

ج- نقل كريات الدم الحمر: يستخدم في علاج المضاعفات الحادة كالمتلازمة الصدرية الحادة، ونوبة انعدام التنسج، والسكتة الحادة والاحتجاز الطحالي.

الخَلّة المنجلية sickle cell trait:

يتأثر إنتاج الهيموغلوبين S بعدد جينات α-thalassemia الموجودة وغيرها وبكمية HB S. بالتعريف إذا كان مستوى الهيموغلوبين S في الأفراد أقل من ٥٠؛ يقال: إنهم مصابون بالخلّة المنجلية، ويكون عمرهم المتوقع طبيعياً، ويندر جداً أن تظهر فيهم مضاعفات خطرة.

التوعية الوراثية:

ا- اختطار التوريث:





الشكل (٢): طفل مصاب بفقر دم منجلي يُظهر متلازمة اليد والقدم (التهاب الإصبع).

أ- إن الإصابة بفقر الدم المنجلي متماثل الألائل HB SS: يعني أن المصاب ورث أليلاً طافراً من كلا والديه.

أ- في هذه الحالة يقدر احتمال إصابة أبناء المريض بالمرض بـ٢٥ ٪.

بَ- اختطار إصابة أولاد المريض متماثلي الألائل بالمرض مهملة؛ إذا كان القرين غير حامل للطفرة، لكن جميع أولاد المصاب يكونون حَمَلة.

التشخيص قبل الولادة:

ممكن بتحليل DNA الخلايا الجنينية التي تؤخذ من بزل السلى أو خزعة الزغابات المشيمائية CVS.

يجب قبل تحليل دنا الجنين تحديد طفرات الوالدين الحاملَين. الاستشارة الوراثية الرسمية ضرورية؛ إذا كانت الأم حاملة لكن الأب غير موجود أو لا يعرف إن كان حاملاً المرض أو لا.

التشخيص الجزيئي قبل التعشيش:

قابل للتطبيق باستخدام طرائق PCR و restriction fragment length polymorphism (RFLP) على خلية جنينية واحدة.

٣- التالاسيميا

هو مجموعة من الاضطرابات الجينية تتشارك فيما بينها بخلل في إنتاج سلاسل الغلوبين وحدوث عدم توازن بين إنتاج السلاسل α و السلاسل β المشكلتين لجزيء الهيموغلوبين. تنجم متلازمات بيتا تالاسيميا عن نقص إنتاج السلاسل بيتا غلوبين؛ مما يؤدي إلى زيادة نسبية في السلاسل ألفا غلوبين، كما تنتج متلازمات التالاسيميا α عن نقص إنتاج السلاسل α.

تسبب أكثر من ٢٠٠ طفرة نقص الغلوبين أو غياب إنتاجه. ومع أن معظم الطفرات نادرة؛ فإن أكثر من ٢٠ طفرة شيوعاً تشكل ٨٠٪ من أمراض التالاسيميا المعروفة والمنتشرة في أنحاء العالم.

يحمل ٣٪ من سكان العالم أليلاً طافراً في جين بيتا تالاسيميا. يورَّث مرض التالاسيميا بطراز وراثي صبغي جسدي متنحٍّ.

يشيع ألفا تالاسيميا في شعوب إفريقيا والهند الصينية وماليزيا والصين في حين يشيع بيتا تالاسيميا في الشعوب الإفريقية وشعوب الشرق الأقصى والشرق الأوسط وشبه القارة الأسيوية.

التظاهرات السريرية لبيتا تالاسيميا:

تعتمد الأعراض على غياب سلاسل بيتا (β^0) أو نقص تركيب السلسلة بيتا غلوبين (β^+) في الهيموغلوبين.

أ- التالاسيميا بيتا الكبرى أو فقر دم كولي أو التالاسيميا بيتا متماثلة الألائل: تنجم عن وراثة الطفل المصاب أليلين طافرين- واحداً من كل والد- وكل أليل منهما محمول على الصبغي ١١ الذي يرمِّز بروتين السلسلة بيتا من الهيموغلوبين. تبدأ أعراض المرض بالظهور في سن بين ٦- ١٢ شهراً من العمر، ويظهر التشخيص جلياً بعمر السنتين حين تتجلى الأعراض بفقر الدم والشحوب والتعب وتأخر النمو وضخامة البطن الناجمة عن الضخامة الكبدية الطحالية، والخمج، واليرقان. يظهر في سن الطفولة وفي البالغين فقر الدم الشديد والخمج والتعب وتأخر النمو والوجه المميز للمرض (فرط تنسج الفك العلوي، تسطح جسر الأنف، بروز الجبهة) وضخامة الكبد والطحال وضخامة القلب والألم البطني وقرحات الساقين وتخلخل العظم وتحميل الحديد المفرط في أجهزة جسم المريض. ويكون هؤلاء المرضى في اختطار مهم لإصابتهم بخمج كاسح مميت يحدث غالباً بعد استئصال الطحال. يستلزم فقر الدم الشديد نقل الدم المتكرر. ويكون وسطي حياة الأطفال المصابين بفقر دم كولي Cooley غير المعالجين أقل من أربع سنوات.

ب- التالاسيميا الوسطى intermediate (متغيرة الألائل المركَّبة compound heterozygote): تنجم عن وراثة طفرتين: واحدة وخيمة وواحدة خفيفة أو عن وراثة طفرتين خفيفتي التأثير، أو تنجم أحياناً عن وراثة توليفات معقدة كالتالاسيميا ألفا وبيتا.

الأعراض السريرية: هي ضخامة القلب وتخلخل العظام والكسور والتهاب المفصل، وفي بعض الحالات ضخامة الطحال وفقر الدم الذي لا يتطلب نقل الدم المزمن.

ج- التالاسيميا الصغرى T.minor (خلة التالاسيميا بيتا أو التالاسيميا بيتا متغايرة الألائل heterozygote): يحمل الفرد أليلاً طافراً وأليلاً طبيعياً في جين بيتا غلوبين. يكون المريض لا عرضياً؛ لكنه قد يعاني فقر دم خفيفاً.

د- حامل بيتا تالاسيميا الصامت: لا يشكو أعراضاً باستثناء وجود انخفاض مشعرات الكريات الحمر في المريض، تكون الطفرة المسببة من النمط الخفيف جداً، وتمثل thalassemia β^{++}.

تشخيص التالاسيميا بيتا:

تُشخَّص التالاسيميا بيتا الكبرى برحلان الهيموغلوبين الذي قد يكشف المرض مبكراً بتحري الوِلدان حيث تكشف

سيطرة الهيموغلوبين الجنيني HB F (٢٪ A2 و ٩٨٪ F). يعاني الرضع بعد مرحلة الوليد فقر الدم الانحلالي المترقي، وفي لطاخة الدم المحيطي تكون الكريات الحمر صغيرة، ناقصة الصباغ، منواة، كما يشاهد تبكل الكريات المتفاوت anisopoikilocytosis (كريات حمر متطاولة أو على شكل قطرة الدمع).

يعتمد التشخيص في التالاسيميا بيتا الوسطى على تركيز متوسط لهيموغلوبين المريض وفقر الدم الصغير الكريات وتركيز الهيموغلوبين الجنيني بين ٧٠-٩٥٪ و HBA٢ ٢٪ وأثر من HB A.

فقر الدم خفيف جداً في التالاسيميا الصغرى، مع ارتفاع الهيموغلوبين A2 وتركيز الهيموغلوبين F مرتفع على نحو متفاوت. ويعتمد تشخيص التالاسيميا الصامتة على ارتفاع الهيموغلوبين A2 (A2 = ٣,٣-٣,٥٪).

يوصى بعدم الاكتفاء برحلان الهيموغلوبين في تشخيص التالاسيميا، ويتأكد التشخيص بكشف طفرات جين بيتا غلوبين مع كشف (المعدِّلات الجينية الشائعة gene modifiers للنمط الظاهري) وإحالة عينات الدنا DNA إلى مخبر مرجعي؛ مع إجراء الاختبارات للوالدين ولأفراد العائلة. ويجب بعد وضع التشخيص النهائي أن تخضع العائلة للتوعية الوراثية.

تدبير التالاسيميا ومعالجتها:

يجب إثبات تشخيص التالاسيميا سريرياً ومخبرياً قبل البدء بعلاج المريض الذي يعتمد على نقل الدم المتكرر. وينقل الدم بفترات ٣-٤ أسابيع وسطياً بحيث يُحافَظ على هيموغلوبين قبل النقل بين ٩,٥ و ١٠,٥ غ/دل. ويراقب حمل الحديد المفرط، ويجب البدء بالمعالجة الخالبة للحديد منذ أن يصبح المريض مفرط الحمل بوضوح، الأمر الذي يحدث بعد سنة من بدء نقل الدم، ويكون فريِّتين ferritin المصل أكثر من ١٠٠٠ نانوغرام/مل.

التوعية الوراثية:

١ - اختطار التوريث:

أ- احتمال إصابة شقيق المريض ٢٥٪

ب- احتمال إصابة أبناء المريض: لا خطورة إلا إذا كان القرين حاملاً طفرة جين البيتا غلوبين؛ إذ يصبح احتمال إنجاب طفل مصاب ٥٠٪ وطفل حامل للمرض ٥٠٪.

٢- التشخيص قبل الولادي: متوفر للعائلات ذوات اختطار إصابتهم ببيتا تالاسيميا الكبرى بعد التأكد من أن الوالدين حملة بالتشخيص الجزيئي. يجري التشخيص الجزيئي في الجنين على خلايا جنينية تؤخذ ببزل السلى أو من عينات من الزغابات المشيمائية، كما يمكن تحري طفرات جين بيتا غلوبين على خلايا جنينية تؤخذ من دم الأم الحامل. التشخيص الجزيئي قبل الولادي معقد بسبب وجود التعدد الأليلي لطفرات التالاسيميا (وجود أكثر من ٢٠٠ طفرة).

٣- يتوفر التشخيص الوراثي منذ إجراء الإلقاح في الأنبوب قبل التعشيش للحمول ذات الخطورة، ويتطلب مسبّقاً تحديد الطفرات المسببة للمرض في العائلة.

٤ - بيلة الفينيل كيتون phenylketonuria (PKU)

- تورث بنمط صبغي جسدي متنحٍ، ويكون الوالدان حَمَلة بالضرورة.

- العيب الأساسي: ينجم المرض عن طفرة في جين phenylalanine hydroxylase (PAH) المتوضع على الذراع الطويلة من الصبغي ١٢ (12q24.1)؛ إذ تسبب هذه الطفرة خللاً في إنزيم PAH؛ مما يؤدي إلى ارتفاع تركيز حمض أمين فنيل ألانين بسبب غياب التحفيز الضروري لقلب الفينيل ألانين إلى تيروزين.

- حُدِّدت أكثر من ٤٠٠ طفرة مختلفة في جين بيلة الفنيل كيتون PAH (خُبون deletions وغُروز insertion وطفرات مُغَلِّطة missense وطفرات مضفرة splicing وطفرات هُرائية nonsense).

المظاهر السريرية:

يعاني المرضى تخلفاً عقلياً عميقاً، وعجزاً نفسياً حركياً، وصغر الرأس، وتأخر الكلام، ونوبات اختلاج، ويكون لون الجلد والشعر والعيون فاتحاً بسبب نقص تشكل صباغ الميلانين الناجم عن عدم تشكل التيروزين (الشكل ٣). تفوح رائحة العفن أو البول من الجسم بسبب إفراغ حمض فينيل أسيتيك في العرق والبول. ويلاحظ أحياناً القيء والهيوجية والأكزيمة، وموجودات عصبية خفيفة حتى في الأطفال المعالجين، وتتجلى بمنعكسات مفرطة التوتر، والرعاش القصدي. أما المشاكل السلوكية فتتظاهر على شكل سلوكيات شبيهة بالذاتوية autism وفرط النشاط، والهياج والعدوانية.

ومن أشكال بيلة الفنيل كيتون شكل خاص بالأطفال يسمى بيلة الفنيل كيتون الأمومية maternalphenylketonuria تكون فيه الأم الحامل مصابة بالمرض، ولا تعالج معالجة كافية، فينتقل الفنيل ألانين إلى الجنين عبر المشيمة مسبباً المرض مع أنه سليم جينياً (الشكل ٤).

تشمل الأعراض الظاهرة في الجنين ثم الوليد تأخر النمو داخل الرحم وصغر الرأس وتشوهات قلبية. وبعد الولادة



الشكل (٣): يبين ثلاثة رجال مصابين بـPKU غير معالجين يُظهرون درجات مختلفة من التخلف العقلي.

يتأخر النمو وتبدو أعراض عصبية وتأخر نفسي حركي وتشوهات وجهية خلقية خفيفة.

ولتجنب الإصابة بهذا المرض في الأطفال يوصى بالمحافظة على مستوى الفنيل ألانين في الدم بين ٢-٦ مغ/دل.

التشخيص:

يجري تحري الولدان الشامل في بقعة دم مأخوذة من عقب الوليد للكشف، كما يمكن تطبيق طريقة مقياس الطيف الكتلي الترادفي Tandem mass spectrometry. يهدف التشخيص الجزيئي إلى إثبات تشخيص المرض وكشف الحامل في أقارب المريض والتشخيص قبل الولادي، وتُحدَّد الطفرة بطرائق البيولوجيا الجزيئية المختلفة.

المعالجة:

الأساس في علاج PKU هو نظام غذائي منخفض الفنيل الانين (الشكل ٥).

التوعية الوراثية:

١- اختطار إصابة أفراد العائلة:

اً) شقيق المريض:



الشكل (٤): ام مصابة بـPKU غير مطاوعة للعلاج و طفلها المصاب بصغر راس و تخلف عقلي

أ- يصاب شقيق المريض بنسبة ٢٥٪ من الحالات.

ب- يصاب شقيق حامل للمرض بنسبة٥٠ ٪.

ج- ويبقى شقيق المريض سليماً في ٢٥٪.

٢ً) ذرية المريض: ليس هناك احتمال أن يورِّث حامل المرض المرضَ لأبنائه إلا إذا كان القرين حاملاً المرض، وعندها يحتمل إصابة الجنين بنسبة ٥٠٪ وأن يحمل المرض٥٠ ٪.

٣ً) كل أبناء الأمهات المصابات ببيلة الفينيل كيتون حَمَلة بالضرورة، ولما كان احتمال أن يكون الأب حاملاً للطفرة هو







الشكل (٥): يبين ثلاث إناث معالجات بشكل ناجح: من اليمين إلى اليسار: الأولى بعمر ٤ سنوات، الثانية بعمر ٦ سنوات، الثالثة بعمر ١٦ سنة

٣٠/١ بحسب الإحصائيات العلمية؛ يكون احتمال أن تلد الأم طفلاً مصاباً بالمرض بنسبة ٦٠/١ (٢/١ - ٣٠/١).

٢- التشخيص قبل الولادي:

أ- تشير بعض العلامات المشاهدة بتخطيط الصدى ultrasonography في الجنين (مثل تأخر نمو داخل الرحم، وصغر الرأس والتشوه القلبي) إلى PKU أمومي.

ب- تحليل طفرات جين PAH على الخلايا الجنينية التي تؤخذ ببزل السلى أو بخزعة الزغابات المشيمائية CVS شريطة أن تحدد الطفرة مسبقاً في أحد أفراد العائلة. كما يمكن تحديد الطفرة تحديداً غير مباشر حين عدم القدرة على تحديد الطفرة المباشر بواسمات جينية genetic markers.

ج - التشخيص الجزيئي قبل التعشيش متوفر حين إمكان تحديد الطفرة في العائلة.

ومن أشكال بيلة الفينيل كيتون شكل خاص بالحوامل يسمى بيلة الفينيل كيتون الأمومية؛ تؤدي الاضطرابات الناجمة عن ارتفاع الفينيل ألانين في دم الحبلى إلى تأخر نمو داخل الرحم وصغر الرأس وتشوهات قلبية وتأخر نمو بعد الولادة وأعراض عصبية وتأخر نفسي حركي وملامح تشوهات وجهية قحفية خفيفة، لذلك يوصى بالمحافظة على مستوى فينيل الانين في دم الحامل بين ٢-٦ مغ/دل.

٥ - داء تاي- ساكس Tay-Sachs disease

اضطراب وراثي عصبي تنكسي ينجم عن اختزان الـ GM2 gangliosides المفرط ضمن يحلولات lysosomes الخلايا، سببه عوز إنزيم hexosaminidase A..

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

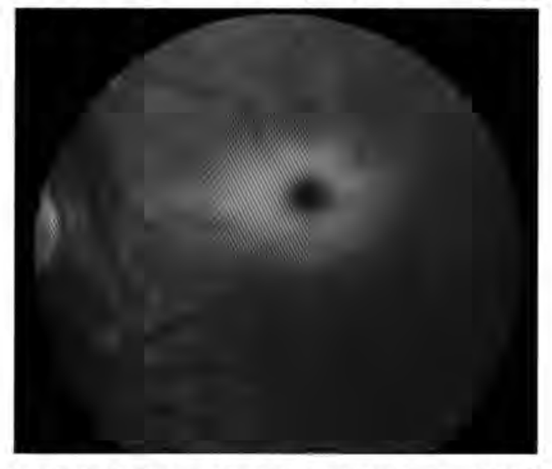
١- يورث بطراز صبغي جسدي متنحٍ.

٢- العيب الكيميائي الحيوي: عوز نظير إنزيمي isoenzyme هو hexosaminidase .A.

٣- الأساس الجيني: طفرات في جين HEXA الموجود على الذراع الطويلة من الصبغي الخامس عشر (15q23-q24) الذي يؤدي إلى عوز HEX A (αβ). حُدِّد أكثر من ١٠٠ طفرة في جين هذا المرض (HEXA) الذي يشيع في اليهود الأشكيناز.

التظاهرات السريرية:

يبدو الرضع المصابون طبيعيين حتى نحو ستة أشهر من العمر باستثناء رد فعل مبالغ فيه تجاه الضجيج يكون واضحاً بعد فترة وجيزة من الولادة. يبدأ بعد ذلك ظهور تأخر التطور الحركي النفسي، وبعمر السنة يفقد المرضى القدرة على الوقوف والجلوس والكلام. ثم تظهر الاختلاجات والعمى والصمم وبقعة الكرزة الحمراء في كل المرضى تقريباً (الشكل ٦)، وهي بقعة حمراء في قعر العين ترى بالتنظير ناجمة عن ترسب مادة شحمية في هذه المنطقة من الشبكية.



الشكل (٦): يبدي البقعة الحمراء الكرزية في النقرة المركزية من البقعة الشبكية من قعر عين رضيع مصاب بمرض تاي ساكس.

التشخيص:

يوضع التشخيص بعيار الإنزيم في المصل أو الكريات البيض، وإذا كانت النتيجة غير طبيعية؛ يؤكد التشخيص بتحري الطفرة.

التدبير:

داعم على نحو رئيس كالإماهة والتغذية الكافيتين، ومعالجة الأخماج وحماية الطرق الهوائية والسيطرة على الاختلاجات والوقاية من الإمساك.

التوعية الوراثية:

احتمال اختطار حدوث المرض في شقيق المريض: ٢٥٪، ولا يبقى المريض حياً إلى سن الإنجاب.

يجري التشخيص قبل الولادي إذا أبدت معايرة إنزيم HEX A حالة تخالف الألائل في الأبوين، ثم يُجرى التحليل الإنزيمي (غياب الإنزيم) على الخلايا الأمنيوسية أو على خلايا الزغابات المشيمية المزروعة. كما يمكن إجراء تحليل DNA إذا حددت إحدى الطفرات الشائعة في العائلة، وهي الطريقة المفضلة، وأقل عرضة للخطأ. التشخيص الجزيئي قبل التعشيش متوفر.

٦ - متلازمة الرنح وتوسع الشعيرات Ataxia-telangiectasia syndrome

تُعدّ هذه المتلازمة أكثر أسباب الرنح المخيخي في سن الطفولة شيوعاً، ويقدر انتشارها بنسبة ١ من ٤٠,٠٠٠- ١٠٠,٠٠٠ ولادة حية.

وراثيات المرض والعيوب الأساسية:

١- يورث بطراز صبغي جسدي متنحٍّ.

٢- وجود تعدد جيني، فهناك خمسة جينات على الأقل تسبب المرض.

٣- السبب: طفرات في جين ATM المتوضع في 11q22.3؛ إذ يفقد المرضى وظيفة بروتين هذا الجين بالكامل. تنجم معظم حالات المرض عن عدد صغير من الطفرات.

- **الفيزيولوجيا المرضية:** ارتفاع حساسية خلايا المريض تجاه أشعة X وبعض المواد الكيميائية المحاكية للإشعاع ارتفاعاً شاذاً؛ مما يؤدي إلى حصول كسور في الصبغيات وفي شِقِّ الصبغي chromatid، في حين تكون حساسيتها تجاه التشعيع فوق البنفسجي طبيعية.

يراوح طيف طفرات جين ATM بين هُرائيةnonsense تسبب جدع البروتين truncated، ومُغلَطة، ومضفرة، ومؤسِّسة founder وجديدة. وتختلف شدة الأعراض وسير المرض باختلاف الطفرة المسببة.

الأعراض السريرية:

الرَّنَح المخيخي هو العرض المُنبئ، وهو بطيء الترقي، يسبق فيه الرنح الجذعي رنح الأطراف وعدم التناسق المحيطي، ويكون ترنح الرأس والجذع حين الوقوف والجلوس هو العلامة المبكرة للمرض. أكثر ما يصيب توسع الشعيرات: شعيرات الملتحمة العينية، يليها الأنف، والأذن، وخلف الركبة، وتلاحظ في عمر بين ٣-٦ سنوات؛ أي بعد سنوات قليلة من ظهور الرنح (الشكل ٧).

تكثر إصابة المرضى بأخماج رئوية وجيبية، وتكون التوتة (التيموس) فيهم صغيرة تشبه التوتة المُضغية مع ما يرافق ذلك من مشاكل لعيوب في المناعة الخلطية والخلوية. تؤلف الخباثة السبب الثاني للوفاة في سن اليفع بعد توسع القصبات المعرقل بالتهاب الرئة؛ إذ يصاب نحو ثلث المرضى بخباثة على رأسها الخباثة الدموية، كما يبدو في المرضى مظهر التشيخ ageing المبكر، وانتشار الشعر الرمادي، والتبدلات الصباغية في الجلد.



الشكل (٧): ذكر مصاب برنح توسع الشعيرات لديه توسع شعيرات في الملتحمة ومرض رئوي مزمن يتطلب الدعم بالأكسجين.

التشخيص:

يوضع التشخيص بوجود عيوب مناعية خلطية وخلوية، وارتفاع مستوى ألفا فيتو بروتين alpha- fetoprotein، وارتفاع المستوى المصلي للمستضد المضغي السرطاني embryonic cancer antigen، وتحليل الطفرة في جين ATM، والكسور الصبغية العفوية في تحليل الصبغيات، والموجودات النوعية في تخطيط العينين الكهربائي.

التدبير:

ليس هناك علاج شافٍ. تعالج الأخماج بالصادات، ويتوقى منها بإعطاء الغلوبولين المناعي بانتظام، ويُشدَّد على النظافة الصحية الصارمة للوقاية من الإصابات الرئوية في المرضى المصابين بتوسع القصبات؛ وعلى المراقبة المنتظمة للكشف عن السرطان. يصبح الطفل بحاجة إلى كرسي متحرك بعمر عشر سنوات.

التوعية الوراثية:

اختطار عودة المرض:

عودة المرض في شقيق المريض بنسبة: ٢٥٪.

ثلثا الأشقاء غير المصابين حَمَلة.

لا يصل معظم المرضى سن الإنجاب.

التشخيص قبل الولادي: ارتفاع مستوى ألفا فيتو بروتين في مصل الأم، ظهور الكسور الصبغية في الخلايا الأمنيوسية، تحليل الـDNA في الجنين (بزل السلى أو خزعة الزغابات) ممكن إذا حُددت الطفرة في العائلة، والتشخيص الجزيئي قبل التعشيش متوفر.

٧- فرط التنسج الكظري الخِلقي Congenital adrenal hyperplasia

تنجم ٩٠٪ من حالات فرط التنسج الكظري الخلقي CAH عن عيب في تشكل إنزيم ٢١ هيدروكسيلاز وتنجم ١٠٪ من الحالات عن أربعة أعواز إنزيمية أخرى لها علاقة بالتركيب الحيوي للستيروئيد؛ إضافة إلى عيب في البروتين الناقل للكولستيرول. يراوح وقوع فرط التنسج الكظري الخلقي المدرسي (الكلاسيكي) الناجم عن عوز ٢١ هيدروكسيلاز من ١ من كل ١٢٠٠٠-١٥٠٠٠ ولادة حية.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- ينتقل المرض في العائلة بطراز صبغي جسدي متنحٍّ.

٢- الأساس الجزيئي والكيميائي الحيوي:

هناك جينان لستيروئيد ٢١ هيدروكسيلاز: جين CYP21p (CYP21A1P, CYP21A) وجـــين (CYP21B, CYP21A2)

CYP21. تنجم أكثر من ٩٠٪ من الطفرات المسببة لعوز ٢١ هيدروكسيلاز عن حادثة التأشب recombination بين CYP21 و CYP21P. يكون نحو ٢٠٪ من الطفرات على شكل خُبون deletions في حين تنجم بقية الطفرات عن نقل غير متبادل nonreciprocal لطفرات مؤذية من CYP21P إلى CYP21. تمنع طفرات عديدة تركيب الإنزيم تركيباً كاملاً، وتكون طفرات أخرى مغلِّطة (تؤدي إلى استبدال حمض أميني بآخر) ينجم عنها فعالية إنزيمية تراوح نسبتها بين ١-٥٠٪ من الحد الطبيعي.

٣- الأعراض السريرية:

تختلف الأعراض السريرية باختلاف الطفرة المسببة للمرض (أي إن هناك ترابطاً بين الأعراض السريرية والنمط الجيني للمرض). ففي الشكل المدرسي (الكلاسيكي) للمرض (٩٥٪من الحالات) تكون أهم المشكلات هي تراكم الطلائع الستيروئيدية مثل ١٧ هيدروكسي بروجستيرون الذي يتحول إلى أندروجين مسبباً ارتفاعاً شديداً في الأندروستينيديون androstenedione الذي يتحول خارج الغدة الكظرية إلى تستستيرون. تبدأ هذه المشكلة في الأجنة المصابة في الأسابيع ٨-١٠ من الحمل، وتؤدي إلى اضطراب تطور الجهاز التناسلي في الإناث، فتصبح الأعضاء الظاهرة منه مُذكَّرة (الشكل ٨). تولد الأنثى ولديها ضخامة بَظر قد يشبه القضيب، والتحام الشفرين التحاماً جزئياً أو كاملاً. يبدو الرضع الذكور المصابون طبيعيين حين الولادة، وقد لا يشخص المرض حتى ظهور علامات قصور الكظر؛ بسبب احتمال تدهور حالة المصابين السريع، واحتمال وفاة الذكور أكثر من احتمال وفاة الإناث، ومن هنا تأتي أهمية التحري الوليدي للمرض. يغلب أن يتأخر التشخيص في الذكور المصابين بالشكل المذكر البسيط لعوز ٢١ هيدروكسيلاز لأنهم يبدون طبيعيين، ويندر أن يحدث لديهم قصور كظر.

أما في الشكل غير المدرسي (الكلاسيكي) لمرض عوز ٢١ هيدروكسيلاز؛ فقد تحدث أعراض مشابهة، لكنها خفيفة لفرط الأندروجين، وتكون مستويات الكورتيزول والألدوستيرون طبيعية والأعضاء التناسلية في الإناث طبيعية حين الولادة.

الموجودات المخبرية:

تبدي الفحوص المخبرية الحماض الاستقلابي، وارتفاع البوتاسيوم، و١٧ هيدروكسي بروجستيرون الدم، والرينين، وانخفاض الصوديوم وسكر الدم، وانخفاض الكورتيزول في الشكل المضيع للملح، وانخفاض ألدوستيرون المصل



الشكل (٨): انثى (46,XX) مصابة بفرط التنسج الكظري الكلاسيكي تبدي درجة متقدمة من الترجل.

انخفاضاً لا يناسب مستوى الرينين.

التشخيص:

يعتمد تشخيص عوز ٢١ هيدروكسيلاز على نحو موثوق على قياس ١٧ هيدروكسي بروجستيرون قبل ٣٠ و ٦٠ دقيقة وبعد ٣٠ و ٦٠ دقيقة من إعطاء جرعة وريدية من ٠,١٢٥-٠,٢٥ مغ من cosyntropin (ACTH1-24).

يتوفر التنميط الجيني genetic typing في المختبرات، وقد يساعد على إثبات التشخيص؛ لكنه كبير التكلفة، وقد يتطلب إجراؤه أسابيع؛ لأن التطافر transmutation الجيني الذي يولد معظم الطفرات قد ينقل أكثر من طفرة واحدة، ويجب على الأقل تحري الطفرة في أحد الوالدين إضافة إلى تحديد الطفرات الموجودة على كل أليل. يكشف تجمع مكون من ٩ طفرات شائعة نحو ٩٠-٩٥٪ من الألائل المسببة للمرض في الأفراد المصابين والحَمَلة. تكشف السَلسَلة الكاملة للجين الطفرات النادرة التي لم يكشفها تحري الطفرات التسع الشائعة.

تحري الولدان:

يعاير بوساطة ١٧ هيدروكسي بروجستيرون في الدم المجفف المأخوذ من وخز عقب الوليد والذي تمتصه بطاقة مُرشِّحة. يعاد التحليل بعد أسبوعين مع الشوارد في الولدان ذوي المستويات غير الطبيعية. تقي هذه الاختبارات الولدان وقاية فعالة من العديد من حالات نوبات قصور الكظر؛ ولا سيما في الذكور المصابين.

لا يكشف اختبار التحري على نحو موثوق الشكل غير المدرسي (الكلاسيكي) للمرض ولا يُحدث هذا الشكل عادة قصور الكظر، فليس له أهمية سريرية يُعتدُ بها.

يمكن تجاوز هذه الصعوبات بتطبيق اختبار أكثر دقة كطريقة الاستشراب السائل الذي يليه اختبار مقياس الطيف الكتلوي أو بكشف طفرات الجين في دم الوليد المجفف.

العلاج:

يعالج عوز الكورتيزول بالستيروئيدات السكرية (الهيدروكورتيزون) بجرعة ١٥-٢٠ مغ/م٢ /٢٤ ساعة عن طريق الفم توزّع إلى ٣ جرعات يومياً تزاد ضعفين إلى ثلاثة أضعاف؛ إذا تعرض الرضيع لخمج أو جراحة. تستمر المعالجة مدى الحياة في الشكل المدرسي، وقد لا يكون ذلك ضرورياً في المصابين بالشكل غير المدرسي ما لم تظهر أعراض فرط الأندروجين.

التوعية الوراثية:

١-اختطار عودة المرض في العائلة:

أ - تنطبق على المرض قواعد المرض الوراثي الصبغي الجسدي المتنحي.

١- معظم الآباء: متخالفو الألائل لديهم أليل واحد طبيعي وأليل واحد طافر.

٢- يكون لـ: ١٪ من المُستلفتِين probands (أول فرد مصاب في العائلة) والد واحد فقط متخالف الألائل؛ لأن ١٪ من الطفرات تحدث من جديد (غير موروثة من أي من الوالدين) do novo.

٣- يُلفى - في بعض الحالات- والد لم يكن معروفاً سابقاً أنه مصاب، ووُجد أنه مصاب بالشكل غير الكلاسيكي لعوز ٢١ هيدروكسيلاز.

ب - شقيق المريض:

١- حين يكون كلا والدي المستلفت حَمَلَةً:

- اختطار توريث كلا الأليلين الطافرين للطفل، ويكون مصاباً بنسبة ٢٥٪.

- اختطار توريث أليل واحد طافر، ويكون حاملاً غير مصاب بنسبة ٥٠٪.

- احتمال أن يكون الشقيق غير المصاب حاملاً بنسبة ٢/ ٣.

٢- إذا كان أحد والدي المستلفت مصاباً والآخر حاملاً:

- اختطار توريث كلا الأليلين الطافرين للطفل، ويكون مصاباً بنسبة ٥٠٪.

- اختطار توريث أليل واحد طافر، ويكون الطفل حاملاً بنسبة ٥٠٪.

ج - نسل من امرأة مصابة بعوز ٢١ هيدروكسيلاز كلاسيكي:

١- إذا كانت حالة الزوج غير معروفة:

- احتمال أن يكون لهما طفل مصاب بالمرض ذاته نحو ١/ ١٢٠.

- احتمال أن ينجبا طفلة مصابة ١/٢٤٠ تقريباً.

- تعتمد أرقام الاختطار على تقدير وقوع أفراد متخالفي الألائل لديهم طفرة واحدة في جين CYP21 بنسبة ١/٦٠ (هذه النسبة مشتقة من معطيات تحري الولدان).

٢- إذا كان الزوج ليس حاملاً أو ليس مصاباً: الاختطار غير مزداد.

٣- من الملائم في هذه الحالة إجراء الاختبار الوراثي الجزيئي لجين CYP21A2 للزوج لمعرفة حالته بالضبط مع الأخذ بالحسبان ارتفاع معدل حملة عوز ٢١ هيدروكسيلاز.

د - نسل من امرأة لديها الشكل غير الكلاسيكي للمرض، وهي متخالفة الألائل، مركّبة إحدى طفرتي CYP21 وخيمة: اختطار أن يكون لديهم طفل مصاب بالشكل الكلاسيكي ١ من كل أربعة حمول (تصبح ١ من ٨ لولادة أنثى مصابة)، إذا كان الزوج حاملاً الشكل الوخيم لعوز ٢١ هيدروكسيلاز.

التشخيص قبل الولادي:

ممكن في آخر الثلث الأول من الحمل بتحليل DNA المستخلص من اعتيان الزغابات المشيمائية chorionic أو في الثلث الثاني ببزل السلى. تجرى هذه الدراسة حين وجود طفل مصاب لدى الوالدين.

أ- تحديد المستويات الهرمونية في السائل السلوي:

١- ارتفاع ١٧ هيدروكسي بروجستيرون.

٢- ارتفاع الأندروستينيديون.

ب - تنميط مستضد الكريات البيض البشرية (HLA).

ج- التشخيص الجزيئي:

يجب إجراء التشخيص الجزيئي للوالدين وللمستلفت قبل حصول الحمل لتحديد طفرتي المرض ولإثبات أن كلا الوالدين حاملان.

١ - يجرى التشخيص الجزيئي على الخلايا الجنينية المأخوذة باعتيان الزغابات المشيمائية CVS الذي يجرى في الأسبوع ١٠-١٢ من الحمل (مفضل لنتائجه المبكرة). أو تجرى على الخلايا الجنينية المأخوذة في الأسبوع ١٦-١٨ من الحمل.

٢- يُجرى التحليل لكلا الوالدين: لتحديد الطفرات المختلفة (فيما إذا كانت تتوضع على الأليل نفسه أو على الأليلين المتقابلين)، وللتمييز بين متماثل الألائل وفرداني الأليل hemizygote (أفراد يملكون طفرة على صبغي واحد وخبن deletion على الصبغي الآخر).

٣- كشف طفرات جديدة موجودة في المريض وليس في آبائه، وهي حالة تصادف في١٪ من طفرات جين CYP21 المسببة للمرض.

٤- تحديد جنس الجنين عبر النمط النووي أو طريقة FISH باستخدام مسبار خاص بالصبغي Y.

٨- حمى البحر المتوسط العائلية (ح م ع)

Familial Mediterranean Fever (FMF)

مرض التهابي مناعي ذاتي يورث على نحو متنحٍ، ويتميز بنُوَب ناكسة محددة ذاتياً، مدة النوبة ١-٣ أيام مكونة من الحمى والتهاب المصلية والتهاب المفصل أحادي المفصل أو قليل المفاصل، أو من طفح يشبه الحُمْرة. يتعرقل المرض أحياناً بالداء النشواني AA.

سببيات المرض:

تنجم (ح م ع) عن طفرات في جين MEFV المكون من إكزون ١٠ المتوضع على الذراع القصيرة من الصبغي ١٦، ويرمز بروتيناً مكوناً من ٧٨١ حمضاً أمينياً يسمى بيرين pyrin المُعَبَّر عنه في المُحببات والوحيدات والخلايا التغصنية وفي الأرومات الليفية الصفاقية والزليلية والأدمية. تُكوِّن الحموض الأمينية ~ ٩٠ الموجودة في النهاية الأمينية لبروتين البيرين العامل الأساسي الذي يتواسط التآثرات البروتينية البروتينية، وهو الأساس الموجود في أكثر من ٢٠ بروتيناً بشرياً مختلفاً تنظم الاستماتة apoptosis والالتهاب. يستطيع البيرين (بوساطة تآثرات قطعة منه) تفعيل الإنزيم caspase-I الذي يقلب جزيء 31 kDa pro-IL-1β إلى 17 kDa pro-IL-1β، وهو وسيط رئيسي للحمى والالتهاب.

ثمة العديد من طفرات البيرين المرافقة لـ (ح م ع) في قطعة من B30.2 في النهاية الكربوكسيلية من البيرين والمُرمَّز من قبل الإكزون ١٠ من جين MEFV. أكثر من ٥٠ من هذه الطفرات تقريباً من نمط الطفرة المُغَلطة missense. قد تظهر أعراض الطفرة M694V المتماثلة الألائل والتهاب المفصل وازدياد اختطار الداء النشواني في سن مبكرة. يرتفع تواتر مزيج من طفرات (ح م ع) بين عدد من شعوب البحر المتوسط على نحو غير عادي (حتى ١:٣)؛ مما يوحي باحتمال وجود ميزة تخالف الألائل. من الجدير ذكره أيضاً أن هناك نسبة ضئيلة من المرضى لديهم موجودات سريرية وإثنية نموذجية توحي بـ (ح م ع) لم يمكن لديهم كشف طفرات MEFV؛ مما يوحي بوجود موضع جيني ثانٍ مسبب للمرض.

الوبائيات:

تحدث (ح م ع) على نحو رئيس بين المجموعات الإثنية التي تعود أصولها إلى البحر الأبيض المتوسط؛ ولاسيما اليهود والأتراك والأرمن والعرب والإيطاليين. مع التقدم في الاختبار الوراثي تأكد وجود طفرات (ح م ع) في جميع أنحاء العالم ولو أنه بتواتر أقل مما في حوض البحر المتوسط والشرق الأوسط. وتبدو أعراض المرض في معظم الحالات في الطفولة؛ إذ يتظاهر أكثر من ٩٠ ٪ من الحالات قبل سن العشرين.

التظاهرات السريرية:

الحمى، التهاب المصليات الذي يتجلى بإعراض ألم صدري جنبي أو ألم بطني وخيم أو التهاب المفصل والطفح. يكون الألم الجنبي في الحالات النموذجية أحادي الجانب في حين يكون الألم البطني معمماً أو متوضعاً في ربع واحد من البطن بما يشبه الأنواع الأخرى من التهاب الصفاق. يحدث التهاب المفصل المرافق لـ (ح م ع) غالباً في المفاصل الكبيرة، وقد يُصحَب بانصباب غزير غني بالعدلات، ويكون عادة غير مخرِّب للمفصل. العلامة الجلدية المميزة هي الطفح الحمامي الشبيه بالحمرة، ويتوضع على الكاحل أو ظهر القدم. وتشمل الموجودات السريرية الأخرى الألم الصفني الناجم عن التهاب الغلالة الغمدية للخصية، والألم العضلي الحُمَّوي، والألم العضلي المحدث بالجهد (ولا سيما في الأطفال)، وقد تصاحب المرض الأشكالُ الأخرى لالتهاب الأوعية التي تضم فرفرية هينوخ شونلاين في نحو ٥ من المرضى الأطفال. وقد تتحرض نوب (ح م ع) بالكرب أو الدورة الشهرية أو الأخماج، ويكون المرضى بين هجمات المرض طبيعيين عادة؛ لكن قد يستمر فيهم ارتفاع المشعرات الالتهابية.

يختلف تواتر النوب بين مرّة أسبوعياً إلى مرّة أو مرّتين في السنة.

التشخيص:

يغلب أن يشخص المرض سريرياً؛ مع الانتباه خصوصاً إلى مدة النوب ونكسها، والتأكد من الحمى والتهاب المصليات والتهاب الأغشية الزليلية والطفح الشبيه بالحمرة المميز والاستجابة إلى الوقاية بتناول الكولشيسين يومياً، وغياب العوامل المسببة الأخرى.

يمكن استخدام الاختبارات الوراثية دليلاً إضافياً في الحالات الغامضة؛ ولا سيما إذا كانت خبرة الطبيب السريرية ضئيلة في (ح م ع) وفي الحالات المرتبطة بها. ومع أنه يُنظر إلى المرض على أنه مرض يورث بشكل متنحٍ مع التوقع الحاضر في الذهن بوجود طفرتين على أليلي الجين في

المريض؛ فإنه يجب الملاحظة أن بعض الدراسات وجدت أن نسبة ٣٠-٥٠ من المرضى المصابين بـ (ح م ع) النموذجي والمستجيب للكولشيسين فيهم طفرة واحدة فقط على أليل واحد، (وهناك نسبة صغيرة من المرضى ليس فيهم أي طفرة). قد يزداد تفسير الاختبار الجزيئي تعقيداً بوجود ألائل معقدة يجري فيها تحديد طفرتين موجودتين على أليل واحد (عادة طفرة في إكزون ١٠ وطفرة في إكزون E148Q2).

المعالجة:

تُنقص الوقاية اليومية الفموية بالكولشيسين من تواتر هجمات (ح م ع) ومدتها وشدتها، ويقي هذا النظام أيضاً من الداء النشواني AA المجموعي. يتحمل الأطفال الدواء جيداً، وهو آمن، ومن تأثيراته الجانبية الشائعة الإسهال. جرعة الأطفال الصغار ٠,٣ مغ/ يوم.

الإنذار والمضاعفات:

الداء النشواني AA هو أكثر المضاعفات خطورة، وفي غيابه قد يكون توقع الحياة في المصابين طبيعياً. من علامات الإصابة به البيلة البروتينية. ومن عوامل اختطار الإصابة بالداء النشواني تماثل الألائل بالنسبة إلى طفرة M694V، وتعدد أشكال جين AA المصلي (الذي يرمز AA) وعدم المطاوعة مع المعالجة بالكولشيسين والجنس الذكر وقصة عائلية إيجابية للداء النشواني AA والأصل من الشرق الأوسط.

التوعية الوراثية:

١- اختطار التوريث:

● إذا كان كل من الوالدين يحمل على الأقل طفرة واحدة في جينMEFV فإن:

- شقيق المريض: - يصاب بنسبة ٢٥ ٪ بـ (ح م ع).
- ويكون حاملاً لطفرة (ح م ع) بنسبة ٥٠٪.
- أبناء المريض:- يرث جميع أبنائه طفرة MEFV.
- اختطار التوريث منخفض؛ إذا لم يكن القرين حاملاً المرض أو مصاباً به.

٢- التشخيص قبل الولادي:

- ممكن في الحمول ذات الاختطار المزداد بتحليل دنا DNA الجنين المأخوذ من بزل السلى أو من اعتيان الزغابات المشيمية شريطة أن يكون كلا الأليلين المسببين للمرض أو ارتباطاتهما محددين في العائلة.

- يؤلف تشخيص (ح م ع) قبل الولادي - وهو مرض قابل للعلاج وذو إنذار جيد حين يشخص باكراً - إشكالاً أخلاقياً؛ إذا كان الاختبار بهدف إنهاء الحمل، وليس بهدف التشخيص المبكر.

٩- فقر دم فنكوني

يقدر وقوع فقر دم فنكوني Fanconi anemia بـ ١ من كل ٣٦٠,٠٠٠ ولادة، وتقدر نسبة الحَمَلة في أوربا وأمريكا بـ ١ من كل ٣٠٠ فرد.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- يورث المرض بطراز صبغي جسدي متنحٍ، وهو متغاير جينياً ونمطاً ظاهرياً.

هناك على الأقل ١٣ مجموعة متتامة (تبلغ المجموعة A ٦٥-٧٠ ٪) ثابتة بدراسات الالتحام الخلوي؛ مما يدل على أن سبيل فقر دم فنكوني مكون من ١٥ جيناً FNC.

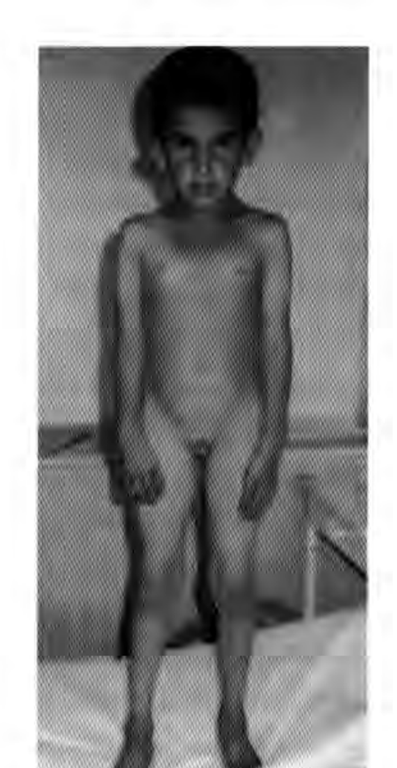
تقوم بروتينات الجينات الطبيعية FANC بتعرّف أضرار الدنا DNA وسبل الإصلاح الكيميائية الحيوية لتلك الأضرار، ومن ثم تؤدي بروتينات الجينات الطافرة إلى عدم استقرار مجيني وإلى هشاشة صبغية. وإن عدم قدرة خلايا مريض فقر دم فنكوني على نزع الجذور الحرة من الأكسجين- المسببة للأذية التأكسدية- هي آلية إضافية يمكن أن تعزى إلى إمراضية المرض.

هناك موجودة ثابتة وهي نقص إنتاج انترلوكين-٦ الخلوي مع ارتفاع توليد العامل المنخر للورم α ارتفاعاً واضحاً.

المظاهر السريرية:

هناك اختلاف في المظاهر السريرية وفي وخامة الأعراض، لكن أكثر التظاهرات السريرية شيوعاً في فقر دم فنكوني هي فرط تصبغ الجذع والعنق والنواحي المَذْحية intertriginous (الشكل ٩)؛ إضافة إلى بقع القهوة بالحليب والبُهاق vitiligo منفردة أو على شكل توليفات combinations فيما بينها.

يكون نصف المرضى قصيري القامة، ويشيع غياب عظمي الكعبرة وإبهامي اليدين (اللذين على النقيض قد يكونان زائدين، أو مشقوقين)، كما تشاهد شذوذات القدمين وخلع الورك الولادي وتشوهات الساقين. وقد يشاهد في المريض الذكر نقص تطور القضيب وعدم هبوط الخصيتين أو ضمورهما أو غيابهما والمبال التحتاني hypospadias أو الشَّبَم phimosis، وقد تبدو في الإناث تشوهات المَهْبِل والرحم والمبيض. ويرى في العديد من المرضى وجوه مميِّزة لفقر دم فنكوني: الرأس الصغير والعينان الصغيرتان وطيَّات عَلاية الموقين epicanthal folds وتشوه الأذنين حجماً وشكلاً



الشكل (٩): طفل عمره ٨ سنوات مصاب بفقر دم فنكوني. يلاحظ اللون البني وغياب إبهامي اليدين وفقر الدم الشامل وفشل النمو.

وتوضعاً. ويرى تأخر معرفي في نحو ١٠ ٪ من المرضى.

أما مخبرياً؛ فينشأ فشل النقي في العقد الأول من الحياة، ويغلب أن يبدأ بنقص الصفيحات وكبر الكريات الحمر، ثم يتلو ذلك قلة المحببات ثم فقر الدم. يحدث في النقي في معظم الحالات لا تنسج aplasia وخيم. ويصبح النقي ناقص الخلوية ودهنياً على نحو مترقٍ مشابهاً بذلك فقر الدم اللاتنسجي المكتسب الوخيم. يُستدل على الهشاشة الصبغية بحدوث كسور وثغرات ومُراتبات rearrangements وترفيلات مضاعفة داخل شق الصبغي chromatid.

لدى المصاب بفقر دم فنكوني أهبة للإصابة بالسرطان، وأكثر ما يحدث: السرطانة الحرشفية الخلايا squamous cell carcinomas في الرأس والعنق والمري العلوي تليها سرطانات الفرج و/أو الشرج وعنق الرحم والمري السفلي. يشتبه بفيروس الورم الحليمي papilloma البشري في إمراض فقر دم فنكوني.

التشخيص:

يجب الاشتباه بفقر دم فنكوني في كل الأطفال والشباب المصابين بقلة الكريات غير المفسرة، ويوحي بالتشخيص الموجودات الدموية الشاذة والتشوهات الجسدية المميزة، ويُثبت بدراسة التكسرات الصبغية في اللمفيات باستخدام مادة DEB (الشكل ١٠).

لا تُلفى قلة كريات شاملة موروثة أخرى ترافق فرط حساسية واضحة جداً في الزجاج لـ DEB أو MMC بدراسة التكسرات الصبغية. يرتفع ألفا فيتو بروتئين المصل؛ لكن هذا الارتفاع لا يستخدم اختباراً لتحري المرض.



الشكل (١٠): يبين التكسرات الصبغية والفجوات والالتحامات عند مصاب بفقر دم فنكوني بعد تطبيق مادة DEB.

نتيجة للعدد المرتفع لجينات FANC يبدأ الاختبار الوراثي باختبار التتام الذي يُجرى بتحديد ما إذا كان فرط الحساسية الخلوية للعوامل الرابطة للدنا (DEB, DNA MMC) أو التلطيخ المناعي immunoblotting لـ FANCD2 تتصحح بعد تنبيغ transducing خلايا المريض بجين (Fanconi gene C) معروف. يُستنبط الجين الطافر عندما يُصحِّح جين FANC برّي wild (طبيعي) معروف الهشاشة الصبغية الشاذة.

المعالجة:

يجب على اختصاصي أمراض الدم والفريق المتعدد الاختصاصات مراقبة المصاب بفقر دم فنكوني، فإن كانت الموجودات الدموية مستقرة، ولم يكن هناك حاجة لنقل الدم أو مشتقاته؛ تكفي المراقبة. وفي أثناء ذلك ترتب الاستشارات الاختصاصية بحسب التشوهات الجسدية مع إجراء تقييم هرموني؛ إن كانت سرعة النمو أقل من المتوقع.

العلاج الشافي الوحيد للاضطرابات الدموية هو زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT). تستجيب الآفة للأندروجينات في ٥٠٪ من المرضى، ويُستدل على هذه الاستجابة بكثرة الشبكيات reticulocytosis مع ارتفاع الهيموغلوبين بمدة شهر إلى شهرين. والعلاج الجيني ما يزال قيد التجربة والبحث العلمي.

التوعية الوراثية:

في نمط الانتقال الصبغي الجسدي.

أ- اختطار حدوث المرض في شقيق المريض:

● ٢٥٪ احتمال توريث كلا أليلي الجين الطافر؛ ومن ثم الإصابة بالمرض.

● ٢/٣ احتمال أن يكون الشقيق غير المصاب (بعد تطبيق اختبار الـ Diepoxy butane(DEB) حاملاً.

● اختطار الإصابة بالمرض عند شقيق المريض إذا كان مرتبطاً بالإكس X متنحياً (طفرة في جين FANCB):

ب - يعتمد اختطار إصابة الأشقاء بحسب ما تكون الأم حاملة أو لا، فإن كانت حاملة؛ يكون:

- احتمال إصابة الشقيق الذكر ٥٠٪.

- احتمال أن تكون الأخت حاملة ٥٠٪.

- وإن لم تكن الأم حاملة (لم تُكشَف الطفرة المسببة للمرض في الدنا المُستخلَص من كريات الأم البيض التي لديها طفل ذكر واحد مصاب)؛ يكون احتمال إصابة الأشقاء منخفضاً؛ لكنه أعلى مما هو في عموم السكان بسبب احتمال وجود تزيق الخط الإنتاشي germline mosaicism.

ج - ذرية المريض (إذا كان نمط الانتقال صبغياً جسدياً متنحياً): اختطار الإصابة غير مزداد؛ ما لم يكن القرين حاملاً، وفي هذه الحالة يكون احتمال إصابة الذرية ٥٠٪، فإن لم يكن الزوج حاملاً تكن جميع الذرية حملة لا أعراضيين.

١٠- رنح فريدرايخ

رنح فريدرايخ Friedreich ataxia هو أكثر رنح موروث شيوعاً، وتشير الدراسات الحديثة المعتمدة على المعطيات الجزيئية إلى معدل حملة ١ من كل ٨٥ وإلى انتشار المرض مقدار ١ من كل ٢٩,٠٠٠ فرد.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- مرض وراثي ينتقل بطراز صبغي جسدي متنحٍ.

٢- يتوضع جين المرض FRDA في 9q1.3-21.1. وهو المرض الفريد من بين أمراض المكررات repeats الثلاثية النوكليوتيد؛ إذ إنه صبغي جسدي متنحٍ. كما تتوضع المكررة GAA في الانترون intron، ولا يُلفى مرض آخر له توسع المكررة GAA.

٣- يعتقد أن الفراتاكسين Frataxin- وهو البروتين الذي يشفره الجين FRDA- يحوي ٢١٠ حموض أمينية. يحوي الفراتاكسين في مطرافه الأميني ببتيداً مرشداً يوجهه إلى مقره في المتقدرات.

عدد المكررة GAA المسببة لرنح فريدرايخ غير مستقر حين انتقالها من الوالد إلى الأبناء. فقد يؤدي الانتقال الأمومي إلى أليل أكبر أو أصغر في الولد، في حين يؤدي الانتقال الأبوي دائماً إلى أليل أصغر (من حيث عدد المكررات).

الفيزيولوجيا المرضية:

١- الموجودات الفيزيولوجية المرضية الرئيسة في المرض هي ظواهر الموت الراجع Dying- back phenomena في المحاوير axons، ويبدأ في المحيط، وينتهي بتموت العصبونات، ويحدث الدُباق gliosis الثانوي.

٢- المواضع الأولية للتبدلات هي النخاع spinal cord والجذور النخاعية مؤدية إلى فقد المحاوير الميالينية الكبيرة في الأعصاب المحيطية الذي يزداد مع العمر ومدة المرض.

٣- تنجو الألياف اللاميالينية في الجذور الحسية والأعصاب الحسية المحيطية من هذه التبدلات.

المظاهر السريرية:

١- المعايير التشخيصية لرنح فريدرايخ:

أ- أولية (أساسية للتشخيص):

(١) - البدء قبل نهاية البلوغ (لا يبدأ أبداً بعد سن العشرين). (٢) - مشية مترنحة مترقية. (٣)- رُتَّة Dysarthria. (٤) - فقد حس الاهتزاز أو وضعية المفصل. (٥) - غياب المنعكسات الوترية في الساقين. (٦) - ضعف العضلات ولاسيما العضلات القاصية في اليدين والقدمين.

ب-ثانوية:

١- إيجابية علامة بابنسكي. ٢- قدم جوفاء Pes cavus وأصابع قدمين مطرقية الشكل. ٣- جنف وحدب kyphoscoliosis. ٤- اعتلال العضلة القلبية الذي يترقى إلى قصور قلب احتقاني يكون سبب الوفاة في معظم المرضى. ٥- رأرأة.

قد يبدو المريض فاتر الشعور لامبالياً؛ لكنه يحتفظ بذكائه.

التشخيص:

تكون نتائج التخطيط الكهربائي الفيزيولوجية غير طبيعية غالباً.

كما يبدو في الاختبار الوراثي الجزيئي:

أ- وجود توسع المكررات الثلاثية GAA في الإنترون١ من جين FDRA مع أربعة احتمالات من الألائل بحسب عدد المكررة في جين المريض:

- ألائل طبيعية يكون عدد المكررة الثلاثية فيها بين ٥-٣٣.

- ألائل قبل الطفرة: عدد المكررات فيها بين ٣٤-٦٥، وهي التي يمكن أن تتحول إلى ألائل طافرة حين انتقالها من الوالد إلى الولد.

- ألائل طافرة مسببة للمرض: عدد المكررات فيها بين ٦٦-١٧٠٠.

- الأئل حدية غير قابلة للتفسير، وهي التي عدد المكرر فيها بين ٤٤-٦٦ .

ب- التشخيص المخبري:

١)- تحليل الطفرة المباشر: زيادة عدد المكررات GAA في جين FDRA بحالة تماثل الألائل في ٩٦ من المرضى.

- زيادة توسع المكررة بحالة تخالف الألائل.

٢)- تحليل الطفرة بطريقة السَلسَلة sequencing: طفرة نقطية بحالة تخالف الألائل في جين FDRA.

١- من الممكن تشخيص FDRA بالتحاليل الجزيئية بحساسية ونوعية عاليتين.

أ- المرضى النموذجيون سريرياً:

١َ- يمكن تأكيد التشخيص بسرعة وبنوعية عالية في معظم المرضى.

٢َ- يشير وجود أليل واحد متوسع إلى أن تشخيص المرض مرجح.

ب- يمكن تأكيد تشخيص المرضى اللا نموذجيين سريرياً أو نفيه بـ:

- دراسة المكررة GAA.

- تحليل الطفرة من أجل كشف الطفرة النقطية.

ج- اختبار الحامل:

أ- متوفر لأقارب المرضى وأزواجهم.

ب- هناك إمكان قليل لوجود طفرة نقطية.

التوعية الوراثية:

- إذا كان أحد الزوجين مصاباً برنح فريدرايخ والثاني حاملاً للمرض؛ يكون هناك احتمال إنجاب طفل مصاب بنسبة ٥٠٪. واختطار إنجاب شخص مصاب بالمرض طفلاً مصاباً هو ١ من ٢٠٠؛ ما لم يكن قرينه من ذوي القربى.

- إذا لم يكن لدى زوج الحامل أليل متوسع؛ يكون احتمال أن يملك الزوجان طفرة نقطية نحو ١من ٥٠٠٠ تقريباً (مع الأخذ بالحسبان أن معدل الحملة ١ من١٠٠ وأن ٢٪ من الطفرات نقطية)؛ ومن ثم يكون اختطار أن ينجب الزوجان طفلاً مصاباً هو فقط ضعفي الاختطار الأساسي لعموم السكان.

٢- توريث المرض:

I- عند شقيق المريض:

١)- إذا كان كلا الوالدين يحمل أليلاً كامل الانتفاذ أو كان والد واحد يحمل أليلاً كامل الانتفاذ، ويحمل الوالد الآخر أليلاً مؤذياً آخر في الجين:

أ- في حال الحمل: يحتمل أن يكون كل شقيق لفرد مصاب مصاباً في ٢٥٪ من الحالات وأن يكون حاملاً لاأعراضياً في ٥٠، وأن يكون لا مصاباً ولا حاملاً في ٢٥٪ من الحالات.

ب- شقيق المصاب السليم يحتمل أن يكون حاملاً بنسبة ٢ / ٣.

ج- يملي المجال الواسع لعمر البدء وعدم الاستقرار المتغير بين الأجيال للمكررة GAA توخي الحذر في وضع تشخيص المرض لشقيق في اختطار الإصابة.

٢)- إذا كان أحد الوالدين يحمل أليلاً كامل الانتفاذ أو طفرة مؤذية أخرى، ويحمل الوالد الآخر أليلاً طبيعياً ما قبل الطفرة الكاملة (قابلاً ليصبح طفرة كاملة):

أ- في أثناء الحمل: يحتمل أن يرث كل شقيق لمريض- والدُه حاملٌ لأليل ما قبل الطفرة- طفرتي الوالدين بنسبة ٢٥٪ من الحالات.

ب- لما كان الأليل ما قبل الطفرة قد يبقى من دون تبديل أو يخضع لتبدلات في حدها الأدنى (لا تصل إلى حدّ تشكيل الطفرة الكاملة)؛ فإن الأشقاء يحتمل أن يكونوا مصابين في أقل من ٢٥ من الحالات.

ج - يحتمل أيضاً أن يكون كل شقيق حاملاً لا أعراضياً لواحد من الألائل الوالدية في ٢٥ من الحالات وأن يكون غير مصاب ويملك أليلين طبيعين في ٢٥٪.

II - في ذرية المريض:

١َ- ترث كل ذرية المريض أليلاً طافراً واحداً من الوالد المصاب.

٢َ- يحتمل أن يكون ٥٠٪ من الذرية مصابين فقط؛ إذا كان قرين المريض حاملاً طفرة كاملة الانتفاذ أو طفرة مؤذية أخرى.

٣َ- إذا كان قرين المريض يحمل أليلاً قبل الطفرة، يكون اختطار إصابة كل ولد أقل من ٥٠٪.

III - التشخيص قبل الولادي:

أ- ممكن للحمول التي هي في اختطار ٢٥٪ بوساطة بزل السلى أو اعتيان الزغابات المشيمائية.

ب- التشخيص الوراثي قبل التعشيش: متوفر للعائلات التي حُددت فيها الطفرات المسببة للمرض في فرد العائلة المصاب.

التدبير:

عرضي بحسب الإصابة. لا علاج، ثبت أنه يؤخر الهبوط المعند الذي يحدث في هذا المرض، أو يمنعه، أو يعكسه.

١١- ارتفاع الغالاكتوز في الدم Galactosemia

يدخل الغالاكتوز إلى الجسم من تحلل اللاكتوز (الموجود

في اللبن milk ومشتقاته) إلى الغلوكوز والغالاكتوز. يُنتج استقلاب الغالاكتوز (بعد قلبه إلى غلوكوز-١- فوسفات) الطاقة الضرورية للاستقلاب الخلوي. وله أيضاً شأن مهم في تشكيل الغالاكتوزيدات (البروتينات السكرية والبروتينات الشحمية والغليكوزامينوغليكانات (glycosaminoglycans. وتعني كلمة الغالاكتوزيميا ارتفاع مستوى الغالاكتوز في الدم، وينجم هذا الارتفاع عن عيب ولادي في واحد من ثلاثة إنزيمات تشارك على نحو طبيعي في سبيل استقلاب الغالاكتوز، وهذه الإنزيمات الثلاثة هي: galactose-1- phosphate uridyl transferase، و galactokinase ، و uridine diphosphate galactose-4-epimerase.

يغلب أن تشير كلمة الغالاكتوزيميا إلى عوز إنزيم galactose-1-phosphate uridyl transferase.

لهذا العوز شكلان: عوز تام أو شبه تام (يسبب الغالاكتوزيما المدرسية «الكلاسيكية») وعوز جزئي.

١- **العوز التام لإنزيم الترانسفيراز:** مرض خطر، تبدأ أعراضه في الأيام القليلة الأولى بعد الولادة، ويقدر وقوعه بـ ١/ ٦٠٠٠٠ ولادة حية. يتلقى الوليد كميات كبيرة من اللاكتوز بالإرضاع، ويتفكك إلى كميات متساوية من الغلوكوز والغالاكتوز، ومن دون الترانسفيراز لا يستطيع الرضيع استقلاب الغالاكتوز، ويؤدي تراكمه إلى أذية خلايا الكلية والكبد والدماغ والعين. وقد يبدأ التأذي في المرحلة الجنينية بانتقال غالاكتوز الأم الحاملة المتخالفة الألائل إلى الجنين عبر المشيمة أو بإنتاج الجنين بنفسه الغالاكتوز.

وسريرياً يجب أخذ تشخيص الغالاكتوزيميا بالحسبان في وليد أو رضيع يعاني من المظاهر التالية: اليرقان، ضخامة الكبد، القياء، نقص سكر الدم، النوب، النوّام lethargy، الهيوجية، صعوبة الإطعام، عدم زيادة الوزن، بيلة الحموض الأمينية، الساد النووي، النزف الزجاجي، فشل الكبد، الحبن، ضخامة الطحال، التخلف العقلي. وإن لم يوضع التشخيص حين الولادة؛ تتفاقم أذية الكبد (تشمع) والدماغ (تخلف عقلي)، وتصبح غير عكوسة. تحصل الوفاة بسبب الفشل الكلوي والكبدي والأخماج. وتخف الأعراض وتتحسن بإيقاف تناول اللبن والاستبدال به أغذية خالية من اللاكتوز.

٢- **عوز الترانسفيراز الجزئي:** أكثر شيوعاً من الغالاكتوزيميا الكلاسيكية، وهو لا أعراضي عموماً، يشخص بتحري الولدان وكشف المصابين بارتفاع غالاكتوز الدم ارتفاعاً معتدلاً و / أو نقص فعالية الترانسفيراز. يجب الاشتباه بالغالاكتوزيميا حين عدم زيادة الوزن، أو أيّ من المظاهر السابقة الذكر. يكشف فحص النسيج الكبدي بالمجهر الضوئي والإلكتروني الارتشاح الدهني وتشكل العنيبات الكاذبة وتشكل العقيدات الكبيرة في نهاية المطاف. تتماشى هذه الموجودات مع أي مرض استقلابي من دون الإشارة إلى العيب الإنزيمي الدقيق.

التشخيص:

يكون بتحري الأجسام المرجعة في البول، وبيلة الغالاكتوز. ويثبت التشخيص بمقايسة إنزيم الترانسفيراز في الكريات الحمر.

وراثيات المرض:

عوز الترانسفيراز مرض وراثي صبغي جسدي متنحّ. ثمة العديد من الطفرات في جين GALT (المتوضع في 9p13) الذي يرمز إنزيم الترانسفيراز. ينجم عن هذه الطفرات العديد من المتفاوتات الإنزيمية. يؤدي حمل الطفرة المغلطة pN314D والمسماة طفرة ديوارت Duart إلى نقص فعالية إنزيم غالاكتوز ترانسفيراز بحيث تعادل ٧٥ ٪ مما هي عليه في الشخص الطبيعي؛ إضافة إلى ارتفاع الغالاكتوز في الدم والقليل من الأعراض التي لا تستدعي التدخل. يحمل هذه الطفرة بحالة تخالف الألائل ١٢٪ من السكان؛ فتُعدّ لذلك أكثر الطفرات شيوعاً بين طفرات جين الغالاكتوزيميا. ثمة أكثر من ٢٣٠ طفرة أخرى تسبب عوز الترانسفيراز، تبلغ الطفرة p.S135L في الأفارقة- الأمريكيين ٦٢٪ من الطفرات المشخصة لديهم، وتكون أعراض الغالاكتوزيميا فيها خفيفة، وتبلغ الطفرتان المغلطتان p.Q188R وp.K285N في السكان البيض ٧٠٪ من الطفرات المحددة عند المرضى، وترافقهما أعراض شديدة. يمكن كشف الحامل وإجراء التشخيص قبل الولادي بإجراء المعايرة الإنزيمية على الخلايا الأمنيوسية أو الزغابات المشيمائية أو بتحليل الدنا.

المعالجة والإنذار:

أدى تحري الغالاكتوزيميا في الولدان إلى تشخيص المرض وعلاجه مبكراً. يكون العلاج باستبعاد الغالاكتوز من طعام الطفل وإعطائه بدائل اللبن الخالية من اللاكتوز؛ إضافة إلى إعطائه كميات إضافية من الكلسيوم. ينقلب فشل النمو، وتعود الوظيفة الكلوية والكبدية إلى طبيعتها بعد تطبيق هذه الحمية، كما يتراجع الساد والاعتلال البصري. لقد حسّن التشخيص والعلاج المبكران إنذار الغالاكتوزيميا، لكن أظهرت المتابعة البعيدة المدى في النساء المصابات حدوث فشل المبيضين وغياب الطمث الأولي أو الثانوي، ونقص الكثافة المعدنية في العظام، وتأخر التطور، وازدادت لديهم صعوبات

التعلم وخامة مع تقدم العمر. ذُكر حدوث قصور الغدد التناسلية مع فرط موجهة الغدد التناسلية Hypergonadotropic hypogonadism في ٨٠ -٩٠٪ من المريضات اللواتي يعانين الغالاكتوزيميا الكلاسيكية. ومع أن معظم المصابات بالغالاكتوزيميا الكلاسيكية يكن عقيمات حين بلوغهن سن الإنجاب؛ فقد أنجبت نسبة صغيرة منهن.

يُظهر معظم المرضى اضطراباً في الكلام، في حين يُظهر عدد قليل سوء نمو واعتلال الوظيفة الحركية والتوازن (مع رنح صريح أو من دون ذلك). لا يتناسب الضبط النسبي لمستوى الغالاكتوز دوماً مع النتائج البعيدة الأمد، مما يؤدي إلى الاعتقاد أن هناك عوامل أخرى- كارتفاع الغالاكتيتول ونقص الغالاكتوز يوريدين ثنائي الفوسفات (الذي يعطي شحوم الغالاكتوز والبروتين)- ذات علاقة بحدوث المرض.

التوعية الوراثية:

١- اختطار ظهور المرض عند شقيق المريض: ٢٥٪.

٢- اختطار المرض عند ذرية المريض: جميع أولاد المصاب حملة شرط أن يكون القرين الآخر سليماً. أما إذا كان الزوج الآخر حاملاً؛ فيصبح الاختطار في الذرية ٥٠.

٣- التشخيص قبل الولادة ممكن للعائلات المعرضة لاختطار الإصابة بالغالاكتوزيميا الكلاسيكية، ويجرى ذلك ب:

أ- مقايسة إنزيم Galactose-1-phosphate uridyl transferase في الخلايا السلوية أو خزعة الزغابات المشيمائية.

ب- تحرّي الطفرة في دنا الجنين المستخلص من الخلايا السلوية أو الزغابات المشيمائية إذا كانت الطفرة معروفة لدى المستلفت.

ج- إن التشخيص قبل الولادي لحالة قابلة للعلاج (الغالاكتوزيميا الكلاسيكية) من أجل إنهاء الحمل مسألة جدلية.

د- التشخيص الجيني قبل التعشيش ممكن؛ إذا حُدِّدت الطفرة.

١٢- داء غوشر Gaucher's disease

شُحام lipidosis يصيب أجهزة متعددة في الجسم. يتميز بحدوث اضطرابات دموية وضخامات حشوية وإصابة هيكلية (ألم عظمي وكسور مرضية). ويُعدّ أحد أكثر أدواء اختزان الجسيمات الحالة lysosomes الوراثية انتشاراً عند اليهود الأشكيناز، ويقترب انتشاره عند الشعب القوقازي من ١ لكل ٥٠٠٠٠ ولادة حية.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- الوراثة في داء غوشر صبغية جسدية متنحية.

٢- ينجم المرض عن طفرة في جين glucocerebrosidase (GBA) تؤدي إلى عوز فعالية إنزيم b-glucocerebrosidase.

٣- يتوضع الجين GBA الذي يرمز إنزيم b-glucocerebrosidase في الذراع القصيرة من الصبغي ٢ (1q21).

٤- ذُكر أكثر من ٢٠٠ طفرة مختلفة، أربع منها شائعة، هي (N371S, L444P, 84GG,IVS+1)، وهي التي تُعدّ مسؤولة عن ٩٠٪ من الألائل المسببة للمرض عند اليهود الأشكيناز وعن ٥٠-٦٠٪ عند غيرهم. يؤدي التغاير الجيني إلى تغاير النمط الظاهري، حتى إن النمط الظاهري يتغير بين فرد وآخر للطفرة نفسها، وقد يفسر ذلك بالاختلاف الاثني وبالخلفية الوراثية وبالعوامل البيئية والغذائية.

- **عواقب عوز فعالية إنزيم b-glucocerebrosidase،**

أ- تراكم glucocerebrosides في الجسيمات الحالة في البلاعم المشتقة من الوحيدات في الجهاز الشبكي البطاني.

ب- تسبب فرط الطحالية الناجمة عن هذا التراكم فقر دم مترقياً وقلة الصفيحات.

ج- كما يؤدي تراكم glucocerebrosides في نقي العظم إلى قلة العظم osteopenia وإلى أذيات عظمية انحلالية وكسور مرضية وألم عظمي مزمن وهجمات حادة من نوب آلام عظمية شديدة وإلى احتشاء العظم والنخر العظمي.

المظاهر السريرية:

يصنف داء غوشر سريرياً في ثلاثة أنماط:

١-النمط I (ليس فيه اعتلال عصبي): سن بدء الأعراض متغيرة من الطفولة المبكرة إلى الكهولة المتأخرة، لكنها تتظاهر في معظم المرضى في سن المراهقة. قد يظهر في المرضى التكدم بسبب قلة الصفيحات، والتعب المزمن التالي لفقر الدم وضخامة الكبد وضخامة الطحال والألم العظمي. تصاب رئتا بعض المرضى حين تظاهر المرض. وكثيراً ما يكون المرضى الذين تظاهرت أعراض المرض عندهم في العقد الأول من غير اليهود الأشكيناز، ويعانون نقص النمو، ويكون سير المرض عندهم أكثر خبثاً. يمكن كشف بعض المرضى لحسن حظهم مصادفة وذلك خلال تقييمهم من أجل حالات أخرى أو كجزء من الفحوص المنوالية. قد يكون سير المرض في هؤلاء المرضى خفيفاً أو حتى حميداً. تكون ضخامة الطحال في المرضى الأعراضيين مترقية، وقد تصبح جسيمة. يظهر في معظم المرضى دليل شعاعي على إصابة هيكلية تشمل

تشوه الحوجلة لـ Erlenmeyer في الجزء القاصي من الفخذ. وقد تتظاهر الإصابة العظمية سريرياً بألم عظمي أو بالتهاب عظم ونقي كاذب أو بكسور مرضية.

٢-النمط II: وهو نادر لا يملك ميلاً اثنياً، ويتميز بسير تنكسي عصبي سريع مرافق لإصابة حشوية واسعة، وتكون الوفاة خلال السنوات الأولى من الحياة. ويتظاهر هذا النمط في سن الرضاع، ويتجلى بازدياد التوتر العضلي والحول والضخامات الحشوية. والأعراض النموذجية فيه هي نقص النمو والصرير stridor الناجم عن تشنج الحنجرة. تحدث الوفاة بعد عدة سنوات من التقهقر النفسي الحركي بسبب القصور التنفسي.

٣-النمط III: يميل هذا النمط إلى الظهور في الشعب النوربوتوني السويدي بوقوع يقدر بـ ١ / ٥٠٠٠٠. ويتظاهر بأعراض سريرية متوسطة الشدة بين الأعراض المشاهدة، في النمطين الأول والثاني تظهر الأعراض والوفاة في عمر ١٠-١٥ سنة. وتُلفى في هذا النمط إصابة عصبية، وينقسم إلى نمطين فرعيين III A و IIIB، وذلك بحسب امتداد الإصابة العصبية.

التشخيص:

يكشف فحص نقي العظم خلية غوشر (قطرها ٢٠-١٠٠ ميكرون، ذات مظهر الورق المجعد الناجم عن وجود مُشتمَلات من الركائز داخل الهيولى)، ويُعدّ وجودها في الجهاز الشبكي البطاني خاصة في نقي العظم نقطة العلام المرضية لداء غوشر؛ على الرغم من احتمال وجودها أيضاً في المصابين بابيضاض المحببات والورم النِّقيي myeloma. ويؤكد تشخيص داء غوشر بقياس فعالية إنزيم b-glucocerebrosidase في الكريات البيض المعتدلة المعزولة من الدم المحيطي، أو في الخلايا السلوية المعزولة من السائل السلوي أو في خلايا الزغابات المشيمائية، ويُعدّ هذا الاختبار الأكثر نجاعة وإثباتاً للتشخيص.

كما يكون التشخيص بتحديد الطفرات النوعية في جين GBA.

التشخيص قبل الولادي متوفر بتحديد الفعالية الإنزيمية و/ أو الطفرات العائلية النوعية في خلايا السائل السلوي أو الزغابات المشيمائية. كما يتوفر التشخيص الجزيئي قبل التعشيش، ويمكن أخذه بالحسبان؛ لأنه يزيل المعضلة الأخلاقية لإنهاء الحمل حين يكون الجنين مصاباً بداء غوشر من النمط الأول.

المعالجة:

الرعاية الأعراضية: كاستئصال الطحال التام أو الجزئي ونقل الدم وإعطاء المسكنات من أجل الألم العظمي.

تشمل معالجة النمط الأول الإعاضة الإنزيمية mannose-terminated recombinant (human) acid β-glucosidase، وعلى الرغم من أن الإعاضة الإنزيمية لم تغير من الترقي العصبي؛ فإنها تُستخدم في مرضى منتقين كإجراء مُلطِّف؛ ولا سيما في المصابين بالنمط ٣ مع الإصابة الحشوية الوخيمة. وتتوفر أيضاً معالجات بديلة تضم عوامل إنقاص ركيزة فموية مصممة لإنقاص تركيب glucosylceramide بالتثبيط الكيميائي لإنزيم glucosylceramide synthase. كما خضعت مجموعة صغيرة من المرضى لزرع نقي العظم الذي هو علاج شافٍ؛ لكن نسبة المراضة ومعدل الوفيات فيه مرتفعان.

التوعية الوراثية:

اختطار النكس:

أ- إذا كان والدا المريض حملة لاأعراضيين، وهي الحالة الغالبة في المجتمع؛ يكون اختطار نكس المرض عند شقيق المريض ٢٥٪. أما إذا كان أحد الوالدين مصاباً بداء غوشر، والآخر حاملاً؛ تصبح فرصة إصابة الشقيق ٥٠٪.

ب- اختطار ظهور المرض في ذرية المريض: حين لا يكون زوج المريض حاملاً؛ يكون جميع أولاد المريض حملة بالضرورة. أما إذا كان زوج المريض حاملاً، فيكون احتمال أن يصاب الولد ٥٠٪ وأن يكون حاملاً ٥٠٪.

١٣- أدواء اختزان الغليكوجين

ينجم داء اختزان الغليكوجين Glycogen storage disease نمط I أو داء فون جيرك von Gierke عن غياب فعالية إنزيم glucose-6-phosphatase في الكبد والكلية والمخاطية المعوية أو عوزها.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- مرض وراثي صبغي جسدي متنحٍ.

٢- يتوضع جين غلوكوز-٦- فوسفاتاز في 17q21، وجين ترانسلوكاز translocase في 11q23.

٣- الطفرات الشائعة المسؤولة عن المرض معروفة.

٤- تسبب عيوب استقلاب الغليكوجين تراكمه في الأنسجة. ومع أنه يصيب الكبد على نحو رئيس؛ فإنه يصيب أجهزة أخرى كالكلية والغدد التناسلية والدم، ولا يصيب القلب والطحال.

٥- يمكن تقسيمه إلى نمطين فرعيين: نمط Ia يكون فيه إنزيم glucose-6-phosphatase معيباً، والنمط Ib يكون فيه الناقل translocase الذي ينقل glucose-6-phosphate عبر الغشاء الصفروري microsomal معيباً. تؤدي العيوب في كلا

هذين النمطين الفرعيين إلى عدم كفاية قلب الكبد غلوكوز-٦ فوسفات إلى غلوكوز بتحلل الغليكوجين، ويؤدي تراكم الغليكوجين إلى جعل الأفراد المصابين مؤهبين لإصابتهم بنقص سكر الدم على الريق.

المظاهر السريرية:

قد يتظاهر المرض في مرحلة الوليد بنقص سكر الدم والحماض اللبني، لكن يغلب أن يتظاهر بعمر ٣-٤ أشهر بضخامة كبدية أو بنوب اختلاج ناجمة عن نقص سكر الدم أو بالأمرين معاً. يغلب أن يكون للأطفال المصابين وجوه تشبه الدمية مع خدين دُهنيين وأطراف نحيلة نسبياً وقامة قصيرة وبطن متبارز بسبب ضخامة الكبد الجسيمة.

التشخيص:

يتأكد تشخيص معظم حالات داء اختزان الغليكوجين من النمط I بتحديد طفرة جين غلوكوز-٦ فوسفاتاز أو جين ترانسلوكاز.

المعالجة:

تعتمد على الحفاظ على مستوى غلوكوز دم طبيعي بتسريب الغلوكوز المستمر أو بإعطاء نشاء الذرة غير المطبوخ بطريق الفم. وتعطى وجبات كثيرة غنية بالكربوهيدرات في أثناء النهار. يضاف إليها معالجة عرضية لفرط حمض البول والغليسيريدات الثلاثية والحماض كما تضاف الفيتامينات والكلسيوم. وفي المصابين بالنمط Ib الذين يعانون قلة العدلات تنجح العوامل المنبهة لمستعمرة البلاعم والمحببات granulocyte and granulocyte macrophage colony stimulatimg factors في تصحيحها. ومن المحتمل أن يكون زرع الكبد المِثلي orthotopic شافياً لداء فون جيرك، كما ذكر أن زرع النقي يصلح قلة العدلات.

١٤- الصمم الوراثي

تقدر منظمة الصحة العالمية أن نحو ٣٦٠ مليون نسمة (٥٪ من سكان العالم تضم ٣٢ مليون طفل) يعانون نقص سمع مسبباً للعجز. ويضاف إليهم ٣٦٤ مليون نسمة لديهم نقص سمع خفيف. ويمكن الوقاية من إصابة نصف هذه الأعداد.

السببيات:

تشمل الأسباب الخلقية تشوهات صيوان الأذن والقناة الأذنية الظاهرة وغشاء الطبل والعُظيمات.

أما سبب فقد السمع الحسي العصبي (ف س ح ع)؛ فقد يكون خلقياً أو مكتسباً. ويُعد الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus (CMV) من أكثر العوامل الخمجية المسببة لفقد السمع الحسي العصبي الخِلقي (الذي يصيب الجنين) شيوعاً، ومن الأسباب بعد الولادية الخمجية الأخرى الخمج الوليدي بالعقديات بيتا والتهاب السحايا الجرثومي في أي عمر.

يرجح أن تبلغ الأسباب الوراثية لفقد السمع الحسي العصبي (ف س ح ع) ٥٠ ٪ من الحالات. قد ترافق فقد السمع الحسي العصبي الوراثي شذوذات أخرى أو قد يكون جزءاً من متلازمة معروفة، أو يكون معزولاً. ويغلب أن ترافق ف س ح ع شذوذات الأذن والعين واضطرابات استقلابية وعضلية هيكلية وجلدية وكلوية وعصبية.

إن فقد السمع الصبغي الجسدي السائد مسؤول عن نحو ١٠ ٪ من كل حالات ف س ح ع الطفولي. تمثل متلازمة فاردنبيرغ Waardenburg (الأنماط I وII) والمتلازمة الكلوية الأذنية الخيشومية branchiootorenal اثنتين من أكثر المتلازمات الصبغية الجسدية المرافقة لـ ف س ح ع المتلازمي syndromic شيوعاً. ويشار إلى أنماط ف س ح ع برامزة codon من أربعة أحرف ورقم: تشير الأحرف DEF إلى الصمم، ويشير الحرف :A إلى الحالات السائدة، والحرف B إلى الحالات المتنحية، ويشير الرقم إلى ترتيب كشف الجين. فمثلاً تشير DEFA 13 إلى ف س ح ع سائد ترتيبه ١٣. تشمل حالات ف س ح ع الصبغية الجسدية السائدة - إضافة إلى المتلازمتين السابقتين- طفرات في الجينات DFNA 1-18,20-25,30,36,38، وطفرات في جين الكريستالين (crystallin (CRYM.

أما ف س ح ع الوراثي الصبغي الجسدي المتنحي المتلازمي وغير المتلازمي؛ فهو مسؤول عن نحو ٨٠ من حالات إصابة الأطفال. ومن أكثر متلازمات ف س ح ع الصبغي الجسدي المتنحي شيوعاً ثلاث متلازمات، هي: متلازمة Usher (الأنماط:I, II, III يرافق جميعها عمى والتهاب شبكية صباغي) ومتلازمة Pendred ومتلازمة Jervell and Lange-Nielsen (شكل من أشكال متلازمة QT الطويلة). وتشمل الحالات الصبغية الجسدية المتنحية الأخرى متلازمة Alstrom ومتلازمة Bartter من النمط ٤ وعوز البيوتينيداز biotinidase وطفرات في الجينات DFNB1-18,20-23,26-27,29-33,35-40,42,44-46,48,49,53، يسهل في الأطفال المصابين بفقد السمع المتلازمي تحديد اختطار فقد السمع، وتكون مراقبتهم لذلك مراقبة كافية. وعلى النقيض يكون التشخيص أكثر صعوبة في فقد السمع اللامتلازمي.

قد يرافق الاضطرابات الصبغية - مثل تثلث الصبغي ١٣-١٥ وتثلث الصبغي ١٨ وتثلث الصبغي ٢١ - أيضاً اعتلال سمعي. وقد يصاب المصابون بمتلازمة Turner بفقد سمع

توصيلي أو حسي عصبي أو مختلط، وقد يكون فقد السمع مترقياً. كما قد تؤدي الاضطرابات الجينية المتقدرية إلى ف س ح ع.

وقد يرافق الحالات أو الأمراض أو المتلازمات التي تضم شذوذات وجهية قحفية فقد سمع توصيلي، ومن المحتمل أن ترافق فقد سمع حسي عصبي. تشمل التشوهات الخلقية التي تسبب فقد سمع توصيلي (ف س ت) تشوهات العظيمات وبنى الأذن الوسطى ورتق مجرى السمع الظاهر.

التوعية الوراثية:

يتوجب على عائلات الأطفال المشخص لديهم فقد السمع الحسي العصبي أو متلازمة مرافقة لفقد السمع الحسي العصبي و/أو فقد السمع التوصيلي أن تأخذ بالحسبان إجراء التوعية الوراثية التي تسمح لها بمناقشة احتمالات إصابة أفراد آخرين في الحمول القادمة. يساعد طبيب الوراثة أيضاً على التقييم وعلى إجراء الاختبارات المستقبلية للمريض المصاب بفقد السمع من أجل وضع التشخيص.

١- اختطار الإصابات:

I- شقيق المريض:

أ- فقد السمع الوراثي الصبغي الجسدي السائد:

١َ-٥٠٪ اختطار وراثة أليل طافر؛ إذا كان أحد والدي المُستلفِت (أول مصاب في العائلة) مصاباً.

٢َ- قد يختلف النمط الظاهري للمرض ووخامته بين الأفراد ذوي الطفرة نفسها بحسب المتلازمة النوعية، وهكذا قد لا يستطاع التنبؤ بعمر البدء و/ أو ترقي المرض.

ب- فقد السمع الوراثي الصبغي الجسدي المتنحي:

١َ- قد يكون الشقيق أصم بنسبة اختطار٢٥ ٪.

٢َ- وقد يكون سليماً يحمل طفرة الصمم بنسبة٥٠ ٪.

٣َ- أو يكون سليماً لا يحمل المرض بنسبة ٢٥٪.

٤َ- قد يختلف النمط الظاهري للمرض ووخامته بين الأفراد ذوي الطفرة نفسها بحسب المتلازمة النوعية، وهكذا لا يُستطاع التنبؤ بعمر البدء و/أو ترقي المرض.

٥َ- الأشقاء الذين يحملون نمطاً جينياً GJB2 (الذي يرمِّز بروتيناً يدعى connexin 26) متطابقاً مع المستلفت المصاب بالصمم الوخيم - العميق، تكون نسبة الاختطار بأن يكونوا صماً بدرجة وخيمة- عميقة ٩١٪ وأن يكونوا صماً بدرجة خفيفة - معتدلة بنسبة ٩٪.

٦َ- الأشقاء الذين يحملون نمطاً جينياً GJB2 متطابقاً مع المستلفت المصاب بالصمم الخفيف-المتوسط يكون اختطار إصابتهم بصمم خفيف- معتدل ٦٦٪ واختطار إصابتهم بصمم وخيم-عميق٣٤ ٪.

ج- فقد السمع الوراثي المرتبط بالإكس:

١َ- الأم الحاملة للطفرة يكون اختطار نقل الطفرة لكل جنين بنسبة ٥٠٪: فإذا كان ذكراً؛ أصيب بالصمم، وإذا كان أنثى؛ فتكون حاملة للطفرة، وتسمع على الأرجح.

٢َ- الأم غير الحاملة: يكون اختطار إصابة الأشقاء منخفضاً؛ لكنه أعلى من الاختطار بين عموم السكان بسبب احتمال وجود تزيق الخط الإنتاشيgermline .mosaicism

٣َ- وقد تختلف الوخامة والنمط الظاهري للمرض بين الأفراد حاملي الطفرة نفسها بحسب المتلازمة النوعية، وهكذا فقد لا يستطاع التنبؤ بعمر البدء و/أو ترقي المرض.

د- الاضطرابات المتقدرية المرافقة لفقد السمع:

١َ- يعتمد الاختطار بالنسبة إلى الأشقاء على الحالة الجينية للأم: تُلفى في أم المستلفت عادة الطفرة المتقدرية، وقد تكون عرضية أو لا عرضية (يلاحظ أن الأب ليس في اختطار امتلاكه الطفرة المتقدرية mtDNA المسبِّبة للمرض).

٢َ- إذا ملكت الأم الطفرة؛ فجميع أشقاء المريض في اختطار إصابتهم بالصمم.

II- أبناء المريض:

١َ- فقد السمع الوراثي الصبغي الجسدي السائد:

أ-٥٠٪ اختطار نقل الإصابة لكل طفل.

ب- وإذا بدا أن سبب المرض طفرة جديدة de novo mutation في المستلفت (لا أب المستلفت ولا أمه المصابين بالصمم الصبغي الجسدي السائد يحمل طفرة مسببة للصمم أو أي دليل سريري على الإصابة بالمرض)؛ يجب البحث عن التفسيرات غير الطبية المحتملة (كانفجار شديد مثلاً).

ج- قد تختلف الوخامة والنمط الظاهري للمرض بين الأفراد حاملي الطفرة نفسها بحسب المتلازمة النوعية، وهكذا فقد لا يستطاع التنبؤ بعمر البدء و/ أو ترقي المرض.

٢َ- فقد السمع الوراثي الصبغي الجسدي المتنحي: كل الذرية حملة بالضرورة.

٣َ- فقد السمع الوراثي المرتبط بالإكس: ينقل الذكر المصاب الطفرة إلى جميع بناته وإلى كل أبنائه.

٤َ- فقد السمع الوراثي المتقدري: كل ذرية الإناث الحاملات للطفرة في اختطار إصابتهم بالمرض، في حين يكون جميع أبناء الذكر المصاب في منأى عن الإصابة.

التشخيص قبل الولادي:

أ- من الممكن تقنياً تشخيص بعض أشكال فقد السمع الوراثي قبل الولادي بتحليل الدنا المستخلص من الخلايا

الجنينية التي يُحصل عليها بـ: (١) - بزل السلى الذي يجرى نحو الأسبوع الحملي ١٥-١٨ . (٢) - اعتيان الزغابات المشيمائية CVS الذي يجرى نحو الأسبوع الحملي ١٠-١٢.

ب - يجب تحديد الطفرة المُسبِّبة للصمم في العائلة قبل التفكير بإمكان إجراء الاختبار قبل الولادي.

ج - التشخيص الوراثي قبل التعشيش (:PGD) قد يتوفر للعائلات التي حددت فيها الطفرة المسببة للصمم.

العلاج:

١- يحدد خيار التأهيل المناسب مثل:

أ- المساعِدات السمعية.

ب - الجهائز اللمسية الاهتزازية vibrotactile devices.

٢- زرع القوقعة: يؤخذ بالحسبان في الأطفال فوق ١٢ شهراً المصابين بفقد السمع الوخيم-العميق.

٣- إن التدخل السمعي المبكر بالتضخيم أو الجراحة الأذنية أو زرع القوقعة أمر أساسي من أجل الوصول إلى تطور معرفي مثالي؛ ولا سيما في الأطفال المصابين بالصمم قبل اكتساب مهارة الكلام.

١٥ - أدواء عديد السكاريد المخاطي

أ - داء عديد السكاريد المخاطي نمط I Mucopolysaccharidosis I

مرض وراثي صبغي جسدي متنحٍ يراوح وقوعه بين ٣,٥ و٤,٥ لكل ١٠٠٠٠٠ ولادة حية.

ينجم المرض - كغيره من أدواء عديد السكاريد المخاطية الأخرى- عن طفرة في جين مرمِّز لإنزيم من إنزيمات الجسيمات الحالَّة lysosomal الضرورية لتدرك GAG's) (glycosaminoglycans (acid mucopolysaccharides). الـ GAG's كربوهيدرات معقدة طويلة السلسلة مكونة من أحماض يورينية uronic وسكاكر أمينية وسكاكر حيادية. أما أصناف الـ GAG's الرئيسية؛ فهي:

chondroitin-4-sulfate, chondroitin-6-sulfate, heparan sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate, and hyaluronan.

ترتبط هذه المواد- باستثناء hyaluronan- ببروتين لتشكيل البروتيوغليكانات proteoglycans، وهي المكونات الرئيسية للمادة القاعدية للنسيج الضام وللأغشية النووية والهيولية. تتدرك degradation البروتيوغليكانات عن طريق تحلل بروتين النواة البروتينية، يلي ذلك تدرك منتظم لجزيء الغليكوزامينوغليكان. ويؤدي فشل هذا التدرك- بسبب نقص إنزيم من إنزيمات الجسيمات الحالة الطافرة- إلى تراكم قطع الغليكوزامينوغليكان داخل الجسيمات الحالة. تراكم الجسيمات الحالة المتوسعة في الخلية معرقلة وظيفتها مؤدية إلى ظهور طراز مميز سريري ومخبري (كيميائي حيوي وشعاعي).

وراثيات داء عديد السكاريد المخاطي نمط I وعيوبه الأساسية:

١- ينجم هذا المرض عن طفرة في جين IDUA المتوضع في 4p16.3 الذي يرمز إنزيم α-L-iduronidase. يبلغ حجم الجين ١٩ Kb، ويتكون من ١٤ إكسوناً. كشف تحليل الطفرات في هذا المرض طفرتين رئيسيتين: W402X و Q70X، وهما مسؤولتان عن أكثر من نصف الحالات. تسبب هاتان الطفرتان تشكل رامزة تَوَقُّف stop codons؛ مما يؤدي إلى غياب الإنزيم غياباً كاملاً (طفرة العدم null mutation).

يؤدي عوز إنزيم α-L-iduronidase إلى طيف واسع من الأعراض السريرية؛ يراوح بين داء هيرلر الوخيم وداء شي Scheie اللذين هما طرفا الطيف السريري الواسع. تؤدي الطفرة الهُرائية nonsense المتماثلة الألائل إلى أشكال وخيمة من داء عديد السكاريد المخاطي I، في حين يرجح أن تحافظ الطفرة المُغلِطة missense على بعض الفعالية الإنزيمية المتبقية المرافقة للشكل الأخف للمرض.

داء هيرلر Hurler:

يُحدث هذا الشكل من داء عديد السكاريد المخاطي I اضطراباً وخيماً مترقياً فيه إصابة عضوية ونسيجية متعددة تسبب الموت المبكر؛ بعمر ١٠ سنين عادة.

يظهر الرضيع المصاب بمتلازمة هيرلر طبيعياً حين الولادة؛ لكن يغلب أن تظهر فيه الفتوق الأربية. يوضع التشخيص بين سن ٦ و ٢٤ شهراً مع ظهور الضخامة الكبدية الطحالية والملامح الوجهية الخشنة وتغيم القرنية corneal واللسان الكبير والجبهة البارزة وتيبس المفاصل (اليد المخلبية) والقامة القصيرة وخلل تنسج الهيكل العظمي. ويصاب معظم المرضى بأخماج ناكسة في السبيل التنفسي العلوي والأذن ويتنفس ذي ضجيج وبنجيج discharge أنفي غزير مستمر (الشكلان ١١-١٢).

يُظهر التصوير الشعاعي العلامات الشعاعية، وأبكرها هي الأضلاع الثخينة وأجسام الفقرات البيضوية والشذوذات الهيكلية في الأصابع وأجدال diaphyses العظام الطويلة.

داء هيرلر-شي Hurler-Scheie:

يكون النمط الظاهري لهذا المرض متوسطاً بين داء هيرلر وداء شي، ويتميز بإصابة جسدية مترقية تشمل خلل التعظم المتعدد مع خلل وظيفي عقلي خفيف أو من دونه. وتبدأ



الشكل (١١): رأس كبير مع بروز الجبهة والملامح الوجهية الخشنة وتباعد العينين والتغيم القرنوي وانخفاض جذر الأنف واللسان الكبير والعنق القصير



الشكل (١٢): اليد المخلبية

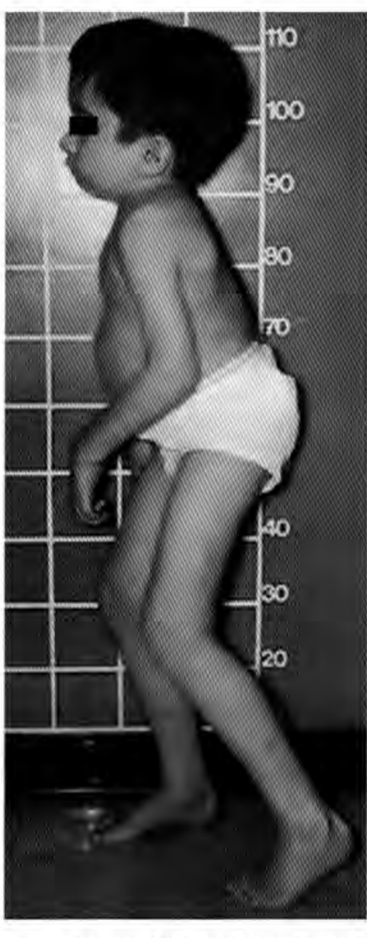
الأعراض بالظهور بين السنتين الثالثة والثامنة، وتستمر البقيا حتى سن البلوغ (الشكل ١٣).

داء شي Scheie:

داء خفيف مقارنة بغيره، يتميز بتيبس المفاصل وإصابة الصمام الأبهري والتغيم القرني وخلل التعظم المتعدد الخفيف. وتبدأ الأعراض المهمة بعد سن الخامسة، ويوضع التشخيص بين السنتين العاشرة والعشرين. ذكاء المرضى طبيعي، وطولهم كذلك طبيعي. وقد ينسد المسلك الهوائي مسبباً توقف النفس النومي الذي يتطلب فغر الرغامى.

التشخيص:

يسوّغ الشك السريري إجراء المسح الشعاعي الهيكلي (صدر، عمود فقري، يدان، حوض) الذي قد يبدي علامات مبكرة لخلل التعظم المتعدد. الخطوة التشخيصية التالية



الشكل (١٣): مريض مصاب بمتلازمة هيرلر- شي عمره ١٤ سنة. قصر قامة، قامة نصف جاثمة، تيبس المفاصل.

هي قياس GAG في البول؛ وإجراء تحليل كمي لـ GAG أو تحليل قلائل السكاريد oligosaccharide بقياس الطيف الكتلوي الترادفي Tandem mass spectrometry الذي يكشف أنماطاً نوعية لداء عديد السكاريد. وتؤكد مقايسة إنزيم α- L-iduronidase التشخيص.

التشخيص قبل الولادي:

متوفر، ويجرى على الخلايا المزروعة من خزعة الزغابات المشيمائية أو السلى amniotic fluid.

التشخيص بتحليل الطفرة ممكن؛ إذا حددت الطفرة عند فرد في العائلة

التشخيص قبل التعشيش كذلك ممكن إذا حددت الطفرة.

العلاج:

يجرى زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم والإعاضة الإنزيمية في مؤسسات متخصصة. حسّن زرع النقي الأعراض الجسدية للمرض تحسيناً كبيراً.

التوعية الوراثية:

١- اختطار الحدوث:

أ - عند شقيق المريض: ٢٥٪

ب - عند ذرية المريض: في داء شي، غير مرتفع ما لم يكن الزوج حاملاً للمرض. أما في داء هيرلر وهيلر- شي؛ فلا يصل المريض إلى سن الإنجاب.

ب - داء عديد السكاريد نمط III

داء سانفيليبو Sanfilippo

واحد من أكثر متلازمات أدواء عديد السكاريد المخاطية شيوعاً. ويراوح انتشاره بين ١/ ٢٤٠٠٠ و ١/ ٢٠٠٠٠٠.

يؤلف داء سانفيليبو مجموعة متغايرة جينياً؛ لكنها متشابهة سريرياً مؤلفة من أربعة أنماط معروفة. وينجم كل نمط عن عوز إنزيمي مختلف يشارك في تدرك سلفات الهيباران. وجدت طفرات جينية في كل حالات أدواء عديدة السكاريد III (MPS III) التي عزل فيها الجين.

وهناك تفاوت في النمط الظاهري بين حالات سانفيليبو؛ لكن أقل مما في الأنماط الأخرى من أدواء عديد السكاريد المخاطية. ويتميز المصابون بداء سانفيليبو بإصابة الجملة العصبية المركزية إصابة وخيمة بطيئة الترقي مع مرض جسدي خفيف (الشكل ١٤).

ويتفرد داء سانفيليبو من بين أدواء عديد السكاريد المخاطية بعدم التناسب هذا. ويبدأ ظهور الملامح السريرية بين عمر السنتين وستّ سنوات في طفل بدا طبيعياً في السابق. وتضم الملامح اللافت للنظر تأخر التطور، فرط النشاط والسلوك العدواني، الشعر الخشن، الشعرانية، اضطرابات النوم، ضخامة كبدية طحالية خفيفة. ويشيع التأخر في تشخيص داء سانفيليبو بسبب الملامح الجسدية الخفيفة وفرط النشاط وبطء سير الإصابة العصبية. يحدث التدهور العصبي الوخيم في معظم المرضى بعمر ٦-١٠



الشكل (١٤): طفل عمره ٥ سنوات مصاب بداء سانفيلبو. لاحظ الحاجبين الثخينين، الشعر الخشن.

سنوات مع تدهور المهارات الاجتماعية والتلاؤمية بسرعة. وتشيع المشاكل السلوكية الوخيمة كاضطرابات النوم وفرط النشاط غير المسيطر عليه وسورات غضب مزاجية وسلوك تخريبي وعدوانية جسدية.

التشخيص:

١- ارتفاع إطراح هيباران سلفات heparan sulfate في البول.

٢- بالتصوير: يُظهر التصوير الشعاعي درجة خفيفة من خلل التعظم المتعدد، ويظهر التصوير المقطعي المحوسب CT في البداية ضموراً قشرياً خفيفاً إلى متوسط يصبح وخيماً في المراحل المتأخرة.

يُؤكد التشخيص بالمقايسة الإنزيمية النوعية؛ كما أن التحليل الجزيئي متوفر.

التوعية الوراثية:

١- اختطار العودة:

أ- شقيق المريض: ٢٥٪.

ب- ذرية المريض: لا ينجب بسبب التخلف العقلي.

٢- التشخيص قبل الولادة:

أ- عند الأجنة التي في حال اختطار إصابتها بـ MPSIII A

- معايرة فعالية السلفاميداز باستخدام مقايسة الفعالية الشعاعية في الخلايا السلوية وفي الزغابات المشيمائية CVS.

ب - الأجنة التي في حال اختطار إصابتها بـ MPSIII B

١- مقايسة فعالية إنزيم a-N-acetylglucosaminidase في الخلايا السلوية المزروعة وفي عينة الزغابات المشيمائية CVS.

٢- ارتفاع مستوى هيباران السلفات في السائل السلوي.

٣- التشخيص الجزيئي.

ج - الأجنة التي في حال اختطار إصابتها بـ :MPSIII D

١- مقايسة بمقياس الطيف الضوئي لفعالية N-acetyl-α-glucosamine-6-sulfatase.

٢- التحليل الجزيئي في عائلات محددة.

التدبير:

١- معالجات داعمة وأعراضية.

٢- زرع النقي قابل للتطبيق من دون تحسن عصبي.

١٦- تهدل الجلد الخِلقي Cutis laxa

يسمى أيضاً انحلال النسيج المرن المعمم، وهو مجموعة متغايرة من الاضطرابات يجمع بينها شذوذات النسيج المرن، وتتظاهر بجلد فضفاض غير مرن معطياً مظهر الشيخوخة المبكرة.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١) التغاير الجيني:

I- تهدل الجلد الصبغي الجسدي المتنحي، وهي حالة متغايرة جينياً، وتشكل النمط الأكثر شيوعاً ويقسم هذا النمط إلى ثلاثة أنماط فرعية:

١َ- نمط I، أقل تواتراً من النمط II.

٢َ- النمط IIA، يرافقه تأخر نمو وتطور، وهو تهدل جلد مع اضطراب خلقي في الارتباط بالغلوكوزيل glycosylation أو من دون ذلك.

٣َ- النمط IIB: ترافقه مظاهر تشبه الشُياخ progeroid.

II- تهدل الجلد الصبغي الجسدي السائد.

III- تهدل الجلد المرتبط بالإكس المتنحي؛ ويسمى حالياً متلازمة إهلر- دانلوس Ehlers - Danlos النمط IX .

٢) العيوب الجزيئية والكيميائية الحيوية:

١َ- تكون الطفرة في النمط I مغلطة متماثلة الألائل (T998C) في جين fibulin5 (FBLN5).

٢َ- ينجم النمط IIA عن طفرة في الجين الليزوزومي ATPase. وهو اضطراب مركَب وُصف في أطفال مصابين بتهدل الجلد المرافق لإصابة جملة عصبية مركزية وخيمة وعيوب الهجرة الدماغية وفقد السمع.

٣َ- ينجم النمط IIB عن طفرة في جين PYCR1.

المظاهر السريرية:

النمط الصبغي الجسدي المتنحي أكثر شيوعاً من السائد ويكون النمط I الأسوأ إنذاراً مع نفاخ رئوي وفتوق سرية وأُربية ورتوج معدية معوية وبولية مثانية.

يسمى النمط II تهدل الجلد مع الرخاوة المفصلية وتأخر التطور، ويبدو في المرضى وجه يوحي بالتقدم بالسن بسبب تعمق الطيات الجلدية، كما تميل الشقوق الجفنية إلى الأسفل، ويزيد ارتخاء الجفن والشتر الخارجي ectropion أحياناً مظهر التقدم في السن، وكذلك الأنف العريض المسطح، وتدلي الخدين، وقِصر عُميد columella الأنف، والأذنان الكبيرتان (الشكل ١٥).

بروز الطيات الجلدية (جلد رخو) حول الركبتين والبطن والفخذين (الشكل ١٦).

لا هشاشة جلدية ولا فرط مرونة ولا صعوبة في تندب الجروح.

ينجم خلع الوركين والمفاصل القابلة للبسط المفرط والفتق وتخلخل العظم والنفاخ الرئوي الوخيم عن انحلال النسيج المرن. كما يعاني المريض ضخامة البطين الأيمن والقلب الرئوي وبحة الصوت بسبب رخاوة الحبال الصوتية.



الشكل (١٥): طفل عمره ست سنوات مصاب بتهدل الجلد من النمط الصبغي الجسدي المتنحي II. يلاحظ الوجه الموحي بتقدم السن، تدلي الخدين، وارتخاء الجفنين، والأنف العريض المسطح، وقصر عميد الأنف، والأذنان الكبيرتان.



الشكل (١٦): الطفل نفسه يبدي جلداً رخواً في البطن والفخذين مع فتق أربي أيسر .

قد يتطور تهدل الجلد في الشكل السائد في أي عمر، وهو حميد عموماً، وحين يتظاهر في سن الرضاع قد ترافقه رخاوة الأربطة والتأخر في انغلاق اليوافيخ، وقد يظهر نفاخ الرئة وتظاهرات قلبية وعائية خفيفة.

التشخيص:

يبدي فحص الجلد التشريحي المرضي ندرة النسيج المرن وتقطعه في كامل الأدمة، وتكون الألياف المرنة متسعة

ومتلازنة (متجمعة). كما يكون التشخيص الجزيئي ممكناً؛ إذا عُرف الجين الطافر.

التوعية الوراثية:

يكون اختطار حدوث المرض في شقيق المريض في النمط الصبغي الجسدي المتنحي ٢٥٪، ولا يزداد في الشكل السائد؛ ما لم يكن أحد والدي المريض مصاباً.

أما في النمط المرتبط بالإكس إذا كانت الأم حاملاً بذكر؛ فيكون احتمال إصابته ٥٠٪، وإذا كانت حاملاً بأنثى؛ فيكون احتمال أن تكون حاملة ٥٠ ٪. وإن لم تكن الأم حاملة للمرض؛ يكن احتمال العودة في العائلة منخفضاً؛ ولكنه أعلى من عموم الناس لعدم معرفة اختطار تزيق الخط الإنتاشي عند الأم.

يكون اختطار ظهور المرض في ذرية المريض في النمط المتنحي غير مزداد ما لم يكن الزوج حاملاً أو مصاباً، و٥٠٪ في النمط السائد. أما في الشكل المرتبط بالإكس المتنحي؛ فينقل الذكر المصاب المرض إلى بناته فقط.

يعتمد التشخيص قبل الولادي على تحليل DNA الجنين المأخوذ من بزل السلى أو من الزغابات المشيمية CVS؛ إذا كانت الطفرة المسببة للمرض معروفة مسبقاً. كما يفيد تحديد جنس الجنين في النمط المرتبط بالإكس المتنحي.

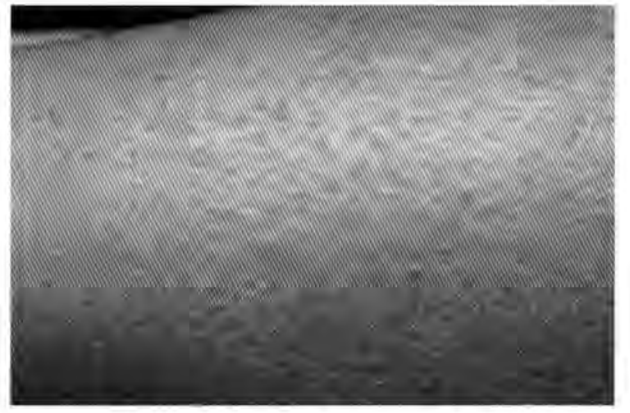
التدبير: المعالجة داعمة، الوقاية من الأخماج بالصادات، الجراحة التجميلية للجلد المتهدل.

١٧- السماك الشائع Ichthyosis vulgaris (IV)

تسبب السماك الشائع IV طفرات صبغية جسدية سائدة أو متنحية في جين الفيلاجرين filaggrin - (الفيلاجرين هو بروتين مُكَدِّس للخيط filament-aggregating الذي يشبه الهيكل الخلوي من نمط خيط الكيراتين) - مسببة انخماص الخلايا المحببة وتحولها إلى شكل خلايا حرشفية مسطحة كلاسيكية. تؤدي طفرات الفيلاجرين إلى نقص الحبيبات الكيراتوهيالينية نقصاً واضحاً أو إلى غيابها.

السماك الشائع من أكثر اضطرابات التقرن شيوعاً بوقوع ١ / ٢٥٠ ولادة حية. يحدث البدء في السنة الأولى من العمر. وفي معظم الحالات يكون البدء مخاتلاً مكوناً من خشونة سطح الجلد فقط. وأكثر مناطق التفلس وضوحاً هي الوجوه الباسطة للأطراف؛ ولا سيما الساقين (الشكل ١٧).

لا تصاب الوجوه العاطفة، ولا يصاب البطن والعنق والوجه نسبياً. ويشيع نسبياً تقران الجريبات الشعرية؛ ولا سيما أعلى الذراعين والفخذين وفرط تقران الراحتين والأخمصين والتأتب atopy. يزداد التفلس وضوحاً في الشتاء، وقد يغيب غياباً كاملاً في أشهر الصيف.



الشكل (١٧): وسوف فوق الساق في السماك الشائع

المعالجة: عرضية.

١٨- داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي

Hereditary hemochromatosis

اضطراب وراثي شائع يحدث في استقلاب الحديد، وهو أكثر الأمراض الوراثية الصبغية الجسدية المتنحية شيوعاً في القوقازيين (الأوربيين والأمريكيين) بانتشار ١/٣٠٠ - ١/ ٥٠٠ فرد. يتميز المرض بارتفاع امتصاص الحديد يؤدي إلى حمله على نحو مفرط مترقٍ.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- **نمط الانتقال الوراثي:** صبغي جسدي متنحٍ.

٢- **السبب:** طفرة مفردة في جين HFE المحمول على الصبغي 6p21.3. يرمز جين HFE بروتيناً سكرياً يسمى HFE يرتبط بمستقبلة الترانسفيرين منقصاً ألفتها للترانسفيرين المرتبط بالحديد سامحاً بالقبط uptake الخلوي للترانسفيرين المرتكز على الحديد.

٣- طفرتان شائعتان (من نمط الطفرة المُغَلِّطة missense)، هما:

-C282Y: : مسؤولة عن معظم حالات المرض (> ٨٠٪ من حالات المرض في أرجاء العالم)، وإذا كانت متماثلة الألائل؛ يكون الفرد في اختطار مرتفع لظهور أعراض داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي. وإذا كانت متخالفة الألائل يكون لدى الحامل مستوى مرتفع من إشباع الترانسفيرين، ويندر أن يتأذى عضو من أعضائه.

- الطفرة H63D: من غير المرجح أن تسبب حالة تماثل الألائل منها أعراض المرض.

- طفرات أخرى لجين HFE: أكثرها شيوعاً طفرة S65C.

- الفيزيولوجيا المرضية في داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي: ارتفاع غير ملائم في امتصاص الحديد من الأمعاء

بسبب الطفرات في جين HFE.

الملامح السريرية:

متنوعة، ووسطي عمر الفرد عند بدء ظهور الأعراض ٥١ سنة في الذكور. أما الإناث المتماثلة الألائل؛ فإن احتمال ظهور الأعراض عندهن أقل مما في الذكور (نقص الانتفاذ penetrance المرضي في الإناث)، ويكون العمر الوسطي لظهور الأعراض لديهن ٥٠ عاماً.

أعراض المرض يغلب أن تكون مخاتلة في البداية تتجلى بآلام مفصلية مبهمة، تعب، نوام، خمول، خسارة وزن. أما التظاهرات المتأخرة التي تظهر حين تراكم حديد الأنسجة على نحو مترقٍ؛ فتكون تغير لون الجلد، والتهاب المفاصل، الضخامة الكبدية وهي أكثر العلامات السريرية شيوعاً، والضخامة الطحالية، والتشمع، وفرط الضغط البابي الذي يسبب الحبن. كما تظهر سرطانة الخلايا الكبدية في ٣٠٪ من المرضى، وقد يعاني المريض اعتلالَ قلب توسعياً، واضطراب نظم القلب، وفشل القلب، والسكري، وقصور غدد تناسلية نخامياً، وقصور الدرقية.

التشخيص: ارتفاع فيريتين المصل، ارتفاع قيمة إشباع ترانسفيرين- حديد (≤ ٦٠٪ في الرجال و ≤ ٥٠٪ في النساء على مرتين بفاصل مختلف)؛ وهو مشعر مبكر وموثوق لفرط حمل الحديد الوراثي.

التشخيص الوراثي الجزيئي: في أول حالة في العائلة كان فيها مستوى إشباع الترانسفيرين-الحديد أكثر من ٤٥. تجرى الدراسة النسيجية للكبد بعد التشخيص الجزيئي للمرض.

كشف الحامل ممكن بشرط تحديد طفرتي جين HFE في فرد من أفراد العائلة ذات الاختطار.

يجري تحري screening المرض بتحليل إشباع الترانسفيرين والسعة الرابطة للحديد غير المشبعة.

تدبير المرض: الفصادة الدورية.

التوعية الوراثية:

١- اختطار الإصابة:

أ - احتمال إصابة شقيق المريض: ٢٥٪؛ إذا كان الوالدان حملة. ٥٠٪؛ إذا كان أحد الوالدين مصاباً متماثل الألائل والآخر حاملاً لطفرة في جين HFE.

ب - نسل المريض: احتمال أن يكون زوجه حاملاً لطفرة 9/1HFE؛ ومن ثمّ يكون احتمال أن ينجب الحامل طفلاً مصاباً بالمرض نحو ٥٪ (18/1=2/1.9/1).

٢-التشخيص قبل الولادي:

ممكن عملياً حين تحديد طفرتي المرض في العائلة. لكن من النادر أن يجرى؛ لأن ظهور أعراض المرض يكون متأخراً (في سن الكهولة)، وهو قابل للعلاج.

الأمراض الوراثية المتنحية المرتبطة بالصبغي X

سامر الزعبي

من أهم الأمراض الوراثية المتنحية المرتبطة بالصبغي X:

١- متلازمة عدم الحساسية للأندروجين Androgen insensitivity syndrome (AIS):

هي اضطراب جيني يؤثر في النمو الجنسي قبل الولادة وفي فترة البلوغ. تكون الصيغة الصبغية في المصابين (46,XY)، وتكون أجسامهم غير قادرة على الاستجابة للهرمونات الجنسية الذكرية (الأندروجين)، ويظهرون صفات جنسية ثانوية خارجية أنثوية أو علامات تطور جنسي ذكوري-أنثوي.

السبب:

طفرات في جين مستقبلات الأندروجين androgen receptor (AR) المتوضع على الصبغي X والمسؤول عن اصطناع مستقبِل الأندروجين الذي يسمح للخلية بالاستجابة لتأثير هرمونات الأندروجين الذكرية (مثل التستوستيرون) التي تؤثر في تطور الأعضاء التناسلية الذكرية وفي إظهار الصفات الجنسية الثانوية؛ فغياب المستقبلات الأندروجينية أو نقصها يؤدي إلى انعدام قدرة الأندروجينات على دخول الخلايا والتأثير فيها أو نقص هذا التأثير. وتبعاً لمستوى نقص المستقبل تظهر صفات جنسية تراوح بين الذكرية البحتة (نقص قليل) والأنثوية البحتة (نقص شديد)، وبينهما درجات متفاوتة فيما بين هاتين الحالتين الطرفيتين.

نمط التوريث في هذه المتلازمة هو وراثة متنحية مرتبطة بالصبغي X، ولذلك تظهر عند الذكور (بسبب وجود صبغي X واحد عندهم).

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تحدث متلازمة عدم الحساسية التام للأندروجين حين لا يستطيع الجسم استخدام الأندروجينات على الإطلاق. ويكون لدى الأشخاص المصابين بهذا النوع أعضاء جنسية خارجية أنثوية مع غياب الرحم، ولذلك لا تُلفى دورة طمثية. وغالباً ما ينمون ويكبرون بشخصية أنثى. وفي الوقت نفسه يكون لدى هؤلاء الأشخاص أعضاء تناسلية داخلية (خصى) ذكرية غير نازلة أو معلقة متوضعة في الحوض أو البطن. وغالباً ما تتسرطن هذه الخصى المعلقة التي قليلاً ما تنزل في وقت لاحق من الحياة؛ إذا لم تستأصل جراحياً. كما يكون لدى هؤلاء الأشخاص شعر متناثر أو غائب في منطقة العانة والإبطين، ويكونون كذلك عقيمين.

أما عدم الحساسية الجزئية أو المعتدلة للأندروجين؛ فتتحسس فيه أنسجة الجسم جزئياً لتأثير الأندروجين، وتسمى هذه الحالة متلازمة ريفنستاين Reifenstein syndrome، وقد يكون لبعض الأشخاص المصابين بهذا النمط أعضاء تناسلية أنثوية نموذجية، أو أعضاء تناسلية بمظهر أنثوي- ذكري، أو أعضاء تناسلية ذكرية نموذجية، ولذلك قد ينمو بعض الأشخاص على أنهم إناث، وبعضهم على أنهم ذكور، وبعضهم الآخر مخنث. ويكون هؤلاء الأشخاص عقيمين، وغالباً ما يظهر لديهم التثدي حين البلوغ.

الحدوث:

يحدث اضطراب عدم الحساسية الكاملة للأندروجين بنسبة ٢-٥ لكل ١٠٠٠٠٠ شخص، في حين تكون نسبة عدم الحساسية الجزئية للأندروجين أقل بقليل أو مساوية لنسبة عدم الحساسية الكاملة.

التشخيص:

نادراً ما يُكشَف عدم الحساسية الكاملة للأندروجين في أثناء الطفولة، وغالباً ما يشاهد نمو أو انتفاخ في البطن أو المنطقة الأربية يتبين حين التدخل الجراحي أنه خصى. ولا يوضع التشخيص إلا حين غياب الدورة الطمثية.

أما عدم الحساسية غير الكاملة (الجزئية والمعتدلة) للأندروجين؛ فتشخص في أثناء الطفولة؛ لأن الشخص قد يكون لديه أعضاء وصفات جسدية ذكرية وأنثوية.

تشمل الاختبارات التشخيصية الاختبارات الدموية للتحقق من مستويات هرمون التستوستيرون والهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب (FSH)، واختبارات هرمونية للتحقق من عدم وجود عوز الأندروجين. كما يجرى اختبار تحديد النمط النووي karyotype لتحديد التركيب الجيني للشخص؛ ولا بدّ من إجراء فحص الحوض بالأمواج فوق الصوتية.

المعالجة والتدبير:

يجب استئصال الخصيتين اللتين ليستا في مكانهما الصحيح خوفاً من حدوث خباثة، ولكن زمن هذا الاستئصال هو محل جدل، فقديماً كان يُفضل استئصال الخصيتين المبكر لمنع ظهور مشاكل نفسية جنسية في أثناء مرحلة المراهقة أو الشباب، لكن يوصى حالياً بالاستئصال بعد البلوغ

لندرة الاستحالة السرطانية قبله.

تعطى الإستروجينات الضرورية لإحداث البلوغ، ومتابعة ذلك للمحافظة على الصفات الجنسية الثانوية والسلوك الأنثوي.

ومن الواجب تقديم دعم نفسي للعائلة والطفل المصاب وإطلاعهم على السبب وإعلامهم احتمال تكرر الحالة في الحمول اللاحقة.

الإنذار:

الإنذار جيد في المرضى المصابين بعدم الحساسية الكاملة للأندروجين؛ إذا استؤصلت الخصى في الوقت المناسب، أما الإنذار في المصابين بعدم الحساسية غير الكاملة (الجزئية والمعتدلة) للأندروجين؛ فيعتمد على مظهر الأعضاء التناسلية.

المضاعفات المحتملة هي العقم ومشاكل نفسية واجتماعية وسرطان الخصى.

٢- اعتلالات الديستروفين (حثل دوشين العضلي) Dystrophinopathies (Duchenne muscular dystrophy):

يتميز كل من حثل دوشين العضلي وحثل بيكر العضلي Becker muscular dystrophy (BMD) بضعف العضلات وتنكسها. ومع تبيُّن أن سببهما واحد؛ يُعدان مرضين منفصلين اعتماداً على عمر بدء المرض، وسرعة تطوره، وعلى بعض الأعراض المميزة.

السبب:

ينجم مرض حثل دوشين DMD عن طفرات في جين الديستروفين ذي الحجم الكبير والمتوضع على الصبغي X. يرمز الجين بروتين الديستروفين Dystrophin الذي يدخل في تركيب الخلايا العضلية. وتؤدي طفرات هذا الجين إلى عدم إنتاج بروتين الديستروفين أو إنتاجه بكميات قليلة أو إنتاج بروتين ديستروفين طافر غير طبيعي. ويصيب DMD الذكور فقط، وتكون الإناث حاملات Carriers، ويتبع انتقاله في العائلة نمط الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

يؤثر حثل دوشين DMD في العضلات الهيكلية، ويبدأ بضعف العضلات المترقي الذي يكون سريعاً في حثل دوشين DMD وبطيئاً في حثل بيكر BMD. وينتهي الأمر غالباً في المصابين بـ DMD إلى استخدام الكرسي المتحرك في سن بين ١١-١٩. وفي المراحل المتأخرة تبدأ العضلة القلبية بالتأثر؛ ممّا يؤدي إلى الوفاة. كما يبدو في المصابين التقفع Contractures (انكماش العضلات بسبب التليف ونقص توتر العضلات) الذي يسبب تيبس المفاصل الذي يكون أحياناً في وضعية تسبب ألماً شديداً. ويُعدّ الجنف Scoliosis مشكلة أخرى شائعة في هؤلاء المرضى.

تظهر أول أعراض DMD باكراً في الطفولة، وتبدو بتأخر التطور الحركي مثل الجلوس والوقوف. مشية الطفل المصاب متهادية أو على رؤوس الأصابع، وغالباً ما يكون هناك تلكؤ وصعوبة في الركض. وقد ينتبه الأهل لذلك متأخرين، وفي سنّ خمس سنوات تقريباً (وهو غالباً الوقت الذي يجري فيه التشخيص) يكون من الصعب على الطفل صعود الدرج أو الوقوف من وضع الجلوس على الأرض، وتسمى الطريقة التي يستخدمها الطفل للنهوض من الأرض علامة غاور Gower's sign التي تُعدّ علامة مساعِدة على التشخيص. تنجم هذه المشاكل الحركية عن ضعف العضلات الكبيرة الدانية. تتليف عضلات الربلتين (calves)، فتظهر منتفخة بسبب حلول نسيج شحمي ليفي محل النسيج العضلي، وتُعدّ ضخامة عضلات الربلتين (الضخامة الكاذبة Pseudohypertrophy) علامة مميزة لحثل دوشين DMD.

وقد يعاني بعض الذكور صعوبات تعلم وتخلفاً عقلياً.

الحدوث:

يصيب حثل دوشين DMD 1 من ٣٣٠٠ ذكر تقريباً بغض النظر عن العرق، وهو أكثر شيوعاً من حثل بيكر.

التشخيص:

يوضع التشخيص غالباً بالاعتماد على الأعراض الجسمية إضافة إلى التاريخ العائلي وفحص خزعات عضلية وقياس مستويات الكرياتين كيناز Creatine kinase (CK) ويُتأكّد بالفحص الجيني بتحري طفرات جين DMD. تبدو مستويات CK مرتفعة بمقدار ١٠ مرات عن المستوى الطبيعي. وتُظهر الخزعات العضلية في المراحل المتأخرة تشوهات واضحة في الخلايا العضلية مع وجود نسج شحمية وليفية واضحة عوضاً من الألياف العضلية.

المعالجة والتدبير:

لا يشفى حثل دوشين، وتعالج الأعراض، وتخفف من قبل أطباء اختصاصيين. وقد تمنع التمارين الرياضية والمعالجة الفيزيائية حدوث تيبس المفاصل، وتحافظ على الحركة. وتجنب البدانة ضروري جداً. وتساعد أدوات الحركة الآلية الشخص الذي أصبح معوقاً على الاعتماد على نفسه قدر المستطاع. تُعدّ الستيروئيدات corticosteroids الأدوية الوحيدة التي أثبتت فائدة متواضعة في تعديل مسار المرض.

الإنذار:

ينتهي المطاف بمصابي حثل دوشين إلى الكرسي المتحرك

في سن ١٢ سنة، ويموت معظمهم في أول العشرينيّات من العمر. ومع التقدم في العناية القلبية والتنفسية والوسائل الحركية المتطورة يصل بعض المرضى حالياً إلى عمر ٣٠ أو أكثر.

٣- عوز غلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجيناز-Glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency (G6PDD):

يصيب الذكور غالباً، ويؤثر على نحو رئيس في الكريات الحمر في الدم. ويؤدي عدم وجود كميات كافية من إنزيم غلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجيناز (بروتين ضروري لتنظيم العمليات الحيوية في خلايا الجسم؛ ولا سيّما الكريات الحمر) في الدم إلى تحطم الكريات الحمر بسهولة حين التعرض لعداوى جرثومية أو لبعض الأدوية، ويحدث بعد ذلك انحلال الدم Hemolysis الذي يتطور في النهاية إلى فقر دم انحلالي.

السبب:

عوز إنزيم غلوكوز -٦- فوسفات ديهيدروجيناز مرض موروث يتبع نمط الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X، ولذلك يصيب الذكور فقط، وتكون الإناث حاملات Carriers. ويؤدي وجود طفرات في جين G6PD المتوضعة في الموقع Xq28 إلى إنتاج كميات قليلة أو غير وظيفية من إنزيم G6PD، وتتجمع في الكريات الحمر بعد ذلك جذور أوكسجينية حرة مسببة تدميرها وانحلالها؛ إذا تعرضت لعامل مؤكسِد، كبعض الأخماج أو تناول بعض الأدوية أو حتى تناول البقول، ولا سيّما الفول.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

لا يُظهر الأشخاص المصابون بهذا المرض أي أعراض إلا عند تعرض كرياتهم الحمر لبعض المواد الكيميائية الموجودة في الدواء أو الغذاء أو حتى تعرضهم للإجهاد أو الكرب. تشمل الأعراض الشائعة: البول الأدكن والإنهاك الجسدي والشحوب وتسرع ضربات القلب وضيق النفس واصفرار لون الجلد (يرقان). وفي الحالات الوخيمة النادرة من هذا المرض تظهر أعراض مهددة للحياة مثل: الصدمة، والفشل الكلوي والفشل القلبي الاحتقاني. ويعاني معظم الأشخاص نوبات انحلال دم شديدة حين التعرض للفول، وهو ما يسمى الفوال.

الحدوث:

لاحظ العلماء أن الأشخاص المصابين بعوز G6PD هم محصنون ضد الإصابة بالملاريا، وقد تبين أن مرض G6PDD أكثر شيوعاً في المناطق التي ينتشر فيها مرض الملاريا، وربما كان ذلك آلية دفاعية ضد الملاريا. ولوحظ الانتشار الأكبر للمرض في إفريقيا وغينيا الجديدة والشرق الأوسط وبعض مناطق بلدان البحر المتوسط ومناطق من آسيا، حيث يراوح انتشار المرض بين ٥-٢٥٪ من السكان. ويُقدَّر أن ٤٠٠ مليون شخص في العالم يعانون G6PDD، ويصيب ١ من كل ١٠ ذكور من أصول إفريقية في الولايات المتحدة.

التشخيص:

يمكن تشخيص G6PDD بإجراء اختبار دم بسيط للتأكد من مستويات إنزيم G6PD، وتساعد اختبارات الدم مثل تعداد الدم الكامل، وتحري مستوى الهيموغلوبين المصلي، وتعداد الخلايا الشبكية على تشخيص فقر الدم الانحلالي. ويمكن إجراء اختبار جيني لتحري الطفرات في جين G6PD.

المعالجة والتدبير:

حين ثبوت الإصابة تتضمن المعالجة تدابير وقائية مثل إيقاف كل الأدوية التي تسبب تدمير الكريات الحمر، والابتعاد عن تناول الفول حتى التعرض لأماكن زراعته، واستخدام الأدوية التي تعالج الخمج حين وجوده، وإعطاء الأكسجين ونقل الدم في بعض الحالات. ويُعالج يرقان حديثي الولادة الناجم عن هذا المرض بوضع الطفل تحت أضواء خاصة تزيل الاصفرار.

الإنذار:

يتعافى معظم الأشخاص المصابين تعافياً كاملاً، وتختفي نوبات الدم الانحلالية حين إيقاف العامل المحفز لتطور الأعراض وتقديم العلاج اللازم. ومن النادر حدوث الفشل الكلوي أو الوفاة في الحالات الشديدة للمرض.

٤- الناعور A (Hemophilia A):

مرض موروث ينجم عن عوز بروتين دموي يسمى العامل الثامن Factor VIII أحد عوامل التخثر، فحين عدم وجود كميات كافية منه لا يمكن للدم أن يتخثر، ويستمر النزف الدموي من أي جرح في الجسم، ولا يعني هذا أن الأشخاص الذين لديهم هذا المرض ينزفون أسرع أو أبطأ من الأشخاص السليمين، وإنما هو نزف متطاول أو نوبات نزفية بسبب عدم القدرة على إيقاف جريان الدم من جرح ما في الجسم. ويُطلق أيضاً على هذا المرض اسم الناعور التقليدي classical hemophilia.

السبب:

يحدث الناعور A بسبب طفرات في الجين المسؤول عن اصطناع العامل الثامن من عوامل التخثر، وقد تكون هذه الطفرات موروثة، أو تحدث تلقائياً من دون وجود تاريخ عائلي

للمرض (في ٣٠٪ من المرضى). ويتبع هذا المرض نمط الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X. يكون العامل الثامن غير وظيفي أو غائباً بسبب طفرات توقف إنتاج هذا العامل في نحو ٥ -١٠٪ من المصابين بالناعور A، في حين تكون الكميات المنتجة قليلة في المرضى الباقين.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تختلف الأعراض بحسب حالة العامل الثامن (غائب، أو ناقص، أو غير وظيفي)، وبذلك يتظاهر هذا المرض بحالات مختلفة بحسب مستويات العامل الثامن الوظيفية التي يُصنعها جسم المريض، وهي: شديدة (وجود أقل من ١٪ من كمية العامل الثامن الطبيعية في البلازما) أو متوسطة الشدة (وجود من ١٪ وحتى ٥٪ من كمية العامل الثامن الطبيعية في البلازما) أو معتدلة (وجود من ٦٪ حتى ٤٩٪ من كمية العامل الثامن الطبيعية في البلازما). والعرض الرئيس هو تطاول زمن النزف Prolonged bleeding، وغالباً ما يلاحظ أولاً حين ختان الذكور الرضع. وقد لا تلاحظ مشاكل النزف إلا حين يبدأ الرضيع بالزحف والمشي.

في الحالات المعتدلة قد تحدث نوبات النزف المتطاولة بعد الجراحة، أو الرضوض أو المعالجات السنية. أما في الحالات الشديدة؛ فتحدث نوبات النزف الطويلة بعد جروح صغيرة، أو تكون بشكل كدمات منتفخة مؤلمة أو نزوف تلقائية مجهولة السبب في أعضاء حيوية وفي المفاصل والعضلات (نزوف داخلية).

وتبدو النزوف عموماً بشكل نزوف في المفاصل تتجلى بألم وانتفاخ، ووجود الدم في البول والبراز، تكدم في الجسم، نزف في القناة المعدية المعوية والقناة البولية، نزف أنفي، نزوف في الجروح وقلع الأسنان والجراحات، نزوف مجهولة السبب.

الحدوث:

يحدث الناعور A غالباً في الذكور، وقد تظهر في النساء الحاملات للمرض أعراض معتدلة الشدة؛ وذلك بسبب تجانف skew التعطيل العشوائي لأحد الصبغيين X في الأنثى (كلما كانت نسبة الصبغي X المعطل الحامل لجين العامل الثامن السليمة أكبر؛ زادت حدة الأعراض الظاهرة).

تُقدَّر نسبة الحدوث بـ ١ لكل ٥٠٠٠ ذكر حي مولود ، وتكون نحو ٦٠٪ من الحالات شديدة. ونسبة الحدوث متساوية في المجموعات الاثنية والعرقية.

التشخيص:

يستند تشخيص الناعور A إلى تحديد الأعراض المميزة؛ وإلى دراسة التاريخ المفصل للمريض والتقييم السريري الدقيق؛ وإلى تحديد مستوى العامل الثامن وقياس فعاليته الوظيفية، واختبار زمن البروترومبين وزمن النزف ومستويات الفيبرنوجين واختبار زمن الثرمبوبلاستين الجزئي. وحين تأكيد التشخيص يمكن إجراء فحص جيني لتحديد الطفرة في جين العامل الثامن، وهي مهمة؛ إذ تحدث في بعض الأشخاص بعض الأضداد المعدلة للعامل الثامن بعد المعالجة.

المعالجة والتدبير:

لا يشفى هذا المرض شفاءً كاملاً، ولكن المعالجة المتوفرة فعالة، وتتمثل بإعطاء العامل الثامن البشري السوي (المصنع بطرائق الهندسة الجينية) للشخص المريض وريدياً لمنع ظهور الأعراض أو التخفيف منها. وهناك بعض المراكز تقدم العامل الثامن المفصول عن بلازما الدم للمتبرعين بالدم الطبيعيين، ولكن هناك خوف من انتقال بعض الأمراض الفيروسية مثل التهاب الكبد مع ما يتوفر الآن من طرائق تحرٍ دقيقة ونوعية تقلل خطر وجود العوامل الفيروسية في دم المتبرع.

الإنذار:

يعيش معظم الأشخاص المعالجين بتعويض العامل الثامن حياة عادية، وقد تظهر بعض المضاعفات مثل: مشاكل مفصلية طويلة الأمد ربما تستدعي استبدال المفصل، نزف في الدماغ، خثرات دموية نتيجة المعالجة. وقد تحسن الوقاية والمعالجة الدوائية الباكرة الإنذار في الأشخاص المصابين بالحالات الشديدة للناعور A.

٥- خلل تنسج الأديم الظاهر ناقص التعرق Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia:

يسمى أيضاً متلازمة كريست- سيمنز- توراين - Christ Siemens - Touraine، وهو اضطراب متعدد الأجهزة موروث ينتمي إلى مجموعة أمراض تُعرف بأمراض خلل تنسج الأديم الظاهر Ectodermal dysplasias. ويؤدي حدوث المرض قبل الولادة إلى تشوه بنى الأديم الظاهر مثل الجلد والشعر والأسنان والغدد العرقية. وله ثلاثة أشكال:

أ- خلل تنسج الأديم الظاهر ناقص التعرق Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (HED)

(متلازمة كريست - سيمنز - توراين) الذي يتبع نمط الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي X، واختصاره (XLHED).

ب- خلل تنسج الأديم الظاهر ناقص التعرق Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (HED) الذي يتبع نمط الوراثة الجسدية المتنحية، واختصاره (ARHED).

ج- خلل تنسج الأديم الظاهر ناقص التعرق Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia (HED) الذي يتبع نمط الوراثة الجسدية السائدة، واختصاره (ADHED).

السبب:

يحدث خلل تنسج الأديم الظاهر ناقص التعرق (HED) (متلازمة كريست - سيمنز - توراين) أو XLHED بسبب طفرة في جين Ectodysplasin-A (EDA) الذي يرمز بروتيناً ضرورياً للتطور في المرحلة الجنينية. ويتوضع جين EDA على الصبغي الجنسي X؛ وبذلك يكون المرض مرتبطاً بالصبغي X، وهو لذلك يصيب الذكور، وقد تبدو في الإناث حاملات Carriers الجين الطافر بعض أعراض المرض.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

يتميز HED بثلاث علامات، هي: نقص شعر الرأس والجسم وتوزعه على نحو شاذ Hypotrichosis/atrichosis، أسنان غير طبيعية (مخروطية الشكل) أو مفقودة Anodontia/hypodontia، قلة التعرق أو غيابه بسبب غياب الغدد العرقية أو نقص وظيفتها anhidrosis/hypohidrosis مما يؤدي إلى عدم تحمل الحرارة، وقد يسبب نوبات ارتفاع حرارة متكررة مهددة للحياة.

يكون الجلد في المصابين رقيقاً وجافاً وأكزيمائياً. ويعاني معظم المرضى مشاكل جفاف العين (مثل التهاب الملتحمة، والتهاب الجفن)، ومشاكل جفاف الأنف والبلعوم، وأعراضاً شبيهة بالربو. يرتبط مرض HED بملامح وجهية مميزة موحدة في المرضى المصابين تتمثل بجبهة بارزة وحاجبين وأهداب ناعمة ومتفرقة الشعر، وفرط تصبغ المنطقة المحيطة بالحجاج، وشفاه غليظة غير طبيعية، و/أو ذقن كبير. وغالباً ما يكون تصبغ الشعر فاتحاً أو غائباً.

الحدوث:

يحدث XLHED في الذكور؛ لأنه مرتبط بالصبغي X، أما النساء الحاملات طفرة في جين EDA؛ فقد لا تظهر فيهن أي أعراض، أو تظهر أعراض معتدلة تتضمن قلة الأسنان oligodontia، وقواطع مخروطية، ونقص الشعر، ونقص التعرق. أما النمط ARHED؛ والنمط ADHED فيصيبان الذكور والإناث بنسبة متساوية.

يُعد النمط XLHED أو متلازمة كريست - سيمنز - توراين الأكثر شيوعاً بين أنماط HED (يؤلف ٨٠٪ من حالات HED)، ونسبة حدوثه ١/٥٠,٠٠٠ إلى ١/ ١٠٠,٠٠٠ ولادة.

التشخيص:

يُشخَّص غالباً في مرحلة مبكرة، وذلك بعد تعرض الطفل المصاب لنوبات ارتفاع حرارة مع تأخر نمو الأسنان وشذوذات في الشعر. ويمكن التأكد من نقص الغدد العرقية أو غيابها بوساطة خزعات جلدية أو بوسائط غير باضعة مثل المجهر المبائر microscope focussing أو طبعات الغرافيت للقدم أو اليد، كما يمكن تقييم وظيفة الغدد العرقية بتحريض إنتاج العرق بوساطة البيلوكاربين pilocarpine. ويؤكَّد التشخيص بإجراء اختبار جزيئي لتحري الطفرات في جين EDA.

المعالجة والتدبير:

تكون المعالجة غالباً موجهة للأعراض الظاهرة عند كل مريض. ولا بدَّ من أن يشرف على المعالجة فريق طبي متعدد التخصصات.

يجب عدم التعرض للحرارة المرتفعة ومراقبة درجة حرارة الولدان الذين يحتاجون إلى حاضنة مراقبة مستمرة، أما الأطفال الأكبر سناً؛ فيجب اتخاذ تدابير تبريد جسمية تتمثل بتكرار شرب السوائل معتدلة البرودة وترطيب الملابس ولبس بزات أو قبعات تبريد خاصة.

الإنذار:

قد يؤدي فرط الحرارة حين عدم تشخيص المرض باكراً منذ مرحلة الطفولة إلى ضرر في الدماغ وفي النهاية إلى الموت. توقع الحياة لدى معظم المرضى طبيعي؛ إذا شُخِّص المرض باكراً، وقُدِّمت المعالجة والتدابير اللازمة.

٦- متلازمة ليش- نيهان Lesch-Nyhan syndrome:

هي اضطراب موروث نادر يؤثر في استقلاب البورينات purines (الأدنين والغوانين) بسبب غياب نشاط إنزيم ناقل الفوسفوريبوزيل هيبوكزانتين غوانين HypoXanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT)؛ ولذلك يسمى المرض أحياناً عوز HPRT. ففي غياب هذا الإنزيم لا يمكن بناء النوكليوتيدات البورينية. ويكون مستوى حمض البول مرتفعاً على نحو غير طبيعي في المصابين، وتتراكم بلورات البولات (أملاح حمض البول) في المفاصل والكلى.

السبب:

تحدث هذه المتلازمة بسبب وجود طفرات في جين HPRT1 المتوضع على الصبغي الجنسي X والمسؤول عن اصطناع إنزيم HPRT. وتتبع نمط الوراثة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X؛ لذلك يصاب بها الذكور.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تظهر الأعراض منذ الأشهر الستة الأولى من العمر، وتبدأ بتشكل بلورات البولة على نحو مبكر بسبب زيادة حمض البول في الدم؛ مما يؤدي إلى ترسبات برتقالية في براز

الرضيع المصاب (حالة تسمى الرمل البرتقالي Orange sand). وهذه أولى تظاهرات الإصابة بهذه المتلازمة، ولكنها لا تشخص باكراً.

وقد تظهر فيما بعد حصى البولات في كلى الأطفال المصابين؛ مما يؤدي إلى بيلة دموية مؤهبةً لحدوث أخماج في القنوات البولية. وتتراكم أيضاً بلورات البولات في المفاصل محدثة آلاماً وانتفاخاً فيها (وذلك غالباً في مرحلة المراهقة أو بعد البلوغ في الأشخاص غير المعالجين) كما في مرض النقرس في البالغين.

تتجمع بولات الصوديوم في النسج الغضروفية في المفاصل والأذنين في بعض الأطفال المصابين. وتظهر في الأذنين بشكل انتفاخات ظاهرة تسمى التوفات tophi؛ وهو ما يعرف بالنقرس gout (الشكل ١).

تبدأ الأعراض العصبية المرتبطة بهذه المتلازمة قبل سن ١٢ شهراً، وتتضمن حركات التواء لا إرادية في الذراعين والساقين (خلل التوتر dystonia) وحركات متكررة رقصية chorea مثل انثناء الأصابع، ورفع الكتفين وخفضهما، و/أو تقطيب الوجه. وقد تكون العضلات في الأساس لينة ورخوة (فاقدة للتوتر hypotonia)؛ لذلك فإن معظم الرضع المصابين يتأخرون في الوصول إلى مراحل التطور من حياتهم مثل الزحف والجلوس والمشي (تأخر التطور). ولكن في وقت لاحق يزيد توتر العضلات hypertonia زيادة غير طبيعية تتطور إلى تصلب عضلاتmuscle rigidity أو شناج spasticity. وتشتد منعكسات الأوتار العميقة (فرط المنعكسات hyperrefleXia). وقد يحدث تخلف عقلي معتدل، وصعوبة إطلاق الكلام المفهوم (رُتة dysarthria).

والميزة الواضحة لهذه المتلازمة - والتي تلاحظ في ٨٥٪ من الحالات- هي أذى الذات self-mutilation الذي يبدأ بين سن ٢-٣ سنوات، ويتظاهر بتكرار عض الشفاه والأصابع، و/أو اليدين، وضرب الرأس بالأشياء الصلبة. ولا يعني هذا أن هؤلاء المصابين غير حساسين للألم. ومن السلوكيات الشاذة الأخرى العدوانية والتقيؤ والبصاق والهياج والصراخ. ومن الأعراض كذلك صعوبة البلع dysphagia وصعوبة الأكل، والتقيؤ شائع في الأطفال ناقصي الوزن مقارنة بسنّهم. وقد يظهر لدى بعض الأطفال فقر دم من النمط الضخم الأرومات megaloblastic anemia.

لا تظهر في النساء حاملات الجين الطافر أعراض هذا المرض، ولكن قد تظهر في مراحل لاحقة من الحياة مظاهر النقرس بسبب وجود مستويات زائدة من حمض البول في الدم من دون علاج.

الحدوث:

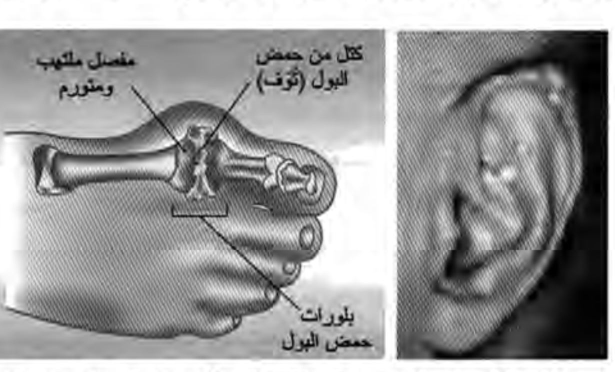
متلازمة ليش- نيهان مرض وراثي نادر يصيب الذكور؛ لأنه صفة متنحية مرتبطة بالصبغي الجنسي X. ويُقدَّر معدل حدوث هذه المتلازمة بـ ١/٠٠٠, ٣٨٠ ولادة في الولايات المتحدة.

التشخيص:

يوضع التشخيص بالتقييم السريري الشامل وتاريخ المريض المفصل واختبارات الدم المتخصصة. يكون لدى الأطفال المصابين بهذا المرض مستويات عالية جداً وغير طبيعية من حمض البول في الدم. ويؤكد التشخيص بغياب فعالية إنزيم HPRT في خلايا أي نسيج في الجسم. وتحدد الاختبارات الجينية الجزيئية الطفرة المسببة للمرض في الجين HPRT1. كما يمكن إجراء التشخيص الجزيئي قبل التعشيش، والتشخيص قبل الولادة؛ إذا ما تم حُدِّدت الطفرة في الجين HPRT1 في أحد أفراد العائلة. ويجرى التشخيص قبل الولادة بتحليل الإنزيمات.

المعالجة والتدبير:

المعالجة أعراضية تتطلب فريقاً طبياً متخصصاً يضم طبيب أطفال وطبيب مفاصل وطبيب معالجة فيزيائية وتخصصات أخرى. يستخدم دواء allopurinol لضبط





الشكل (١): يظهر تشكل التوفات tophi في الأذن ومفاصل اليدين والقدمين في مرضى مصابين بمتلازمة عوز إنزيم HPRT.

المستويات العالية من حمض البول في الدم، ولكن هذه المعالجة ليس لها أي تأثير في الأعراض العصبية والسلوك غير الطبيعي الملاحظ في هذا المرض. وحين وجود حصى الأورات (البولات) في الكلية لا بدّ من تفتيتها.

لم يثبت أي عقار فعاليته في علاج المشاكل العصبية المرتبطة بهذه المتلازمة. وقد يستخدم دواء باكلوفين baclofen ودواء البنزوديازيبينات لعلاج التشنج. ولا بد من مراقبة الأطفال المصابين مراقبة شديدة للإقلال من أضرار الإيذاء الجسدي الذاتي.

الإنذار:

تحدث معظم حالات الوفاة في العشرينيّات والثلاثينيّات من العمر، ويصل عدد قليل إلى الأربعينيّات. يحدث الموت بسبب الالتهاب الرئوي ومضاعفات حصى الكلية، وهناك حالات موت مفاجئة مجهولة السبب.

٧- متلازمة لوي Lowe syndrome (LS):

اضطراب وراثي نادر الحدوث يتميز بحدوث مشاكل في الرؤية تتضمن تكثف عدسة العين يظهر منذ الولادة الساد cataract، ومشاكل كلوية تظهر في السنة الأولى من العمر، وشذوذات في الدماغ ترافق إعاقة ذهنية. تسمى هذه المتلازمة أيضاً المتلازمة العينية الدماغية الكلوية Oculocerebrorenal syndrome (OCRL).

السبب:

متلازمة لوي LS مرض وراثي يتبع الصفة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X. يتوضع جين OCRL1 المسؤول عن هذه المتلازمة على الصبغي X، ويُنتج إنزيم inositol polyphosphate 5-phosphatase. الذي يؤثر في عبور البروتينات الخلية وفي تشكل الأهداب وحركتها في هجرة الخلايا واستقطابها وعملية البلعمة الخلوية. يؤدي حدوث طفرات في جين OCRL1 إلى إنتاج إنزيم ذي فعالية منخفضة أو غائبة؛ وهو ما يسبب ظهور أعراض هذه المتلازمة.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

العين: يظهر ساد كثيف في العينين منذ الولادة في جميع الذكور المصابين؛ إذ إن حدوثه يبدأ في المرحلة الجنينية في الرحم. يظهر الزرق Glaucoma في ٥٠٪ من المرضى مع جسامة المقلة buphthalmos أو من دون ذلك في السنة الأولى من العمر أو أحياناً في وقت متأخر. تنقص حدة الرؤية من كثافة العدسة وأحياناً من خلل في وظيفة الشبكية، ويؤدي ذلك إلى الرأرأة nystagmus.

الجهاز العصبي: يرى منذ الولادة نقص توتر خطر في العضلات وغالباً مع غياب المنعكسات الوترية العميقة؛ الأمر الذي يُضعف عملية المص عند الرضيع، ويسبب مشاكل تنفسية خطرة في الفترة الأولى من الحياة. التطور الحركي متأخر، وتظهر المشية المستقلة بعد السنة الثالثة من العمر. ويظهر في ١٠٪ من الحالات تخلف عقلي خفيف. وفي ٨٧٪ من المصابين اضطرابات سلوكية بشكل عدوانية للذات ولغيرهم وهيوجية وثورات غضب. والسلوك الوسواسي القهري نمطي في كل المرضى.

الكلية: تتمثل أمراض الكلية المرافقة لهذه المتلازمة على نحو رئيس بمتلازمة فانكوني الكلوية. تظهر الأعراض الكلوية الأولى في الأشهر الأولى للحياة، وتتضمن ضياع البيكربونات الكلوية والماء والأملاح؛ مما يؤدي إلى فشل في النمو. ويعاني العديد من المصابين فشلاً كلوياً مزمناً ينتهي بفشل نهائي، ويحتاج المريض إلى غسل الكلى.

الحدوث:

متلازمة LS نادرة الحدوث وغير شائعة، ويُقدَّر انتشارها في عموم السكان بـ ٥٠٠,٠٠٠/١ في الولايات المتحدة.

التشخيص:

من الضروري تقييم العين والجهاز العصبي المركزي والكلى لتشخيص متلازمة لوي LS، ومن المهم كذلك قياس فعالية الإنزيم inositol polyphosphate 5-phosphatase في خلايا الأرومة الليفية fibroblasts، وتتوفر اختبارات جينية لطفرات الجين OCRL1 تحدد بدقة أكثر من ٩٥٪ من الذكور المصابين؛ واختبار جيني للإناث الحاملات للجين الطافر.

المعالجة والتدبير:

تجري المعالجة بحسب الأعراض الظاهرة؛ إذ يجب إزالة الساد لتجنب الغَمَش amblyopia (سوء رؤية ولادي ناجم عن سوء تطور العين)، والاستخدام المبكر للنظارات الشمسية أو العدسات اللاصقة يحسن وظيفة الرؤية؛ مما ينعكس على المهارات الاجتماعية النفسية. ويجب قياس توتر العين على نحو متكرر لتشخيص الزرق glaucoma باكراً ومعالجته.

يُعالج الخلل الكلوي من نمط فانكوني فموياً بإعطاء أملاح بيكربونات الصوديوم والبوتاسيوم أو أملاح سترات الصوديوم والبوتاسيوم والتي يجب ضبط جرعتها بحسب كل فرد على حدة.

الإنذار:

يُقدَّر العمر الأطول الذي يمكن أن يصل إليه مريض LS بنحو ٥٤ عاماً. وأكثر الأسباب شيوعاً للوفاة هي: أمراض

الجهاز التنفسي ونوبات الصرع والموت المفاجئ وغالباً في أثناء النوم.

السبب البعيد للوفاة غالباً هو اعتلال النبيبات الكلوية الذي يتطور تدريجياً إلى القصور الكلوي.

٨- متلازمة مينكس أو مرض مينكس Menkes syndrome/ Menkes disease:

تتميز هذه المتلازمة بتدهور عصبي وشذوذات في الأنسجة الضامة وشعر خشن ومفتول؛ ولذلك تعرف بمتلازمة الشعر المفتول kinky hair syndrome . وهي تنجم عن عوز خلقي في عنصر النحاس؛ وهو عنصر أساسي للنمو والتطور الطبيعيين، ويؤدي غيابه إلى تثبيط عمل إنزيمات محددة في الجسم. يبدي نحو ٩٠-٩٥٪ من المصابين بمتلازمة Menkes أعراضاً سريرية وخيمة، في حين تكون الأعراض خفيفة في بعض المرضى الذكور. ويُسمى النمط المعتدل متلازمة القرن القذالي occipital horn syndrome (OHS) وقد تبين أن متلازمة Menkes ومتلازمة OHS تنجمان عن طفرات مختلفة ضمن الجين نفسه. تسبب الطفرات المسؤولة عن متلازمة OHS على نحو رئيس شذوذات في النسج الضامة، وتؤثر تأثيراً خفيفاً في التطور الذهني، ولذلك يعيش الأفراد المصابون مدة أطول من قرنائهم المصابين بمتلازمة Menkes النمطية.

السبب:

تنجم متلازمة Menkes عن طفرات في جين ATP7A (يسمى أيضاً MNK) المتوضع في الذراع الطويلة للصبغي X (Xq13.3). يرمز هذا الجين بروتيناً ناقلاً للنحاس. ويكون النحاس ناقصاً في دم المصابين، أما خلاياهم فقادرة على أخذ النحاس؛ ولكنه لا يستطيع مغادرة الخلية؛ ليرتبط بالإنزيمات الأساسية التي تتطلب النحاس؛ لتقوم بعملها الطبيعي. ولذلك يتجمع النحاس في أنسجة الجسم، وتحدث الشذوذات السريرية، تنجم معظم أعراض المتلازمة مثل الشذوذات الهيكلية والشعر الشاذ عن فقد بعض الإنزيمات المحددة. أما أسباب التدهور الدماغي؛ فما تزال غير واضحة.

وتكون الطفرات عند نحو ثلث الذكور تقريباً جديدة، وتحدث في البيضة؛ ولذلك لا يُلفى تاريخ عائلي. أما في الثلثين الباقين؛ فيولدون من أم حاملة للجين الطافر، ولذلك ثمة تاريخ عائلي وأقارب مصابون، وأغلبهم مترابطون عبر الأم. تكون الأمهات الحاملات للجين الطافر سليمات مع اختطار نقل الجين الطافر لأولادهن.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

يظهر الرضع المصابون بمتلازمة Menkes المدرسية (الكلاسيكية) بحالة طبيعية حين الولادة، ويتطورون طبيعياً حتى الأسبوع الثامن أو العاشر من العمر. وحينئذٍ يبدأ الأطفال المصابون بفقد المراحل التطورية الأساسية التي كانوا قد وصلوا إليها مثل فقد القدرة على التحكم وضبط الرأس وفقد البسمة الاجتماعية. وبفقد توتر العضلات يصبح المصابون متثاقلي الحركة، وتبدأ النوبات بالظهور، ويبدأ فشل النمو. وتصبح التغييرات في مظهر الوجه والشعر أكثر وضوحاً؛ وغالباً ما تشخص متلازمة Menkes في هذا الوقت.

يمكن تقسيم أعراض المتلازمة كما يأتي:

أ- المظاهر العصبية:

- تردّي الذهن أو تدهور عقلي وتعويق نتيجة التشوهات الدماغية الوظيفية والبنيوية.
- نوبات صرعية.
- عدم قدرة الجسم على تنظيم درجة حرارته؛ مما يؤدي إلى هبوط الحرارة Hypothermia.
- نقص توتر عضلات الجسم ثم فقد التوتر.

ب- مظاهر اعتلال الأنسجة الضامة:

- أوعية دموية متعرجة Tortuous blood vessels.
- شذوذات في تشكل العظام تظهر بأشعة X.
- رتوج في المثانة.
- جلد رخو.
- مفاصل رخوة.

ج- مظاهر سريرية أخرى:

- سحنة وجهية غير عادية (ذقن منبسط متدلٍّ وممتلئ بالشحم، آذان كبيرة).
- شعر غير طبيعي بما في ذلك شعر الحاجبين والأهداب؛ إذ يكون الشعر قصيراً ومبعثراً وخشناً ومفتولاً يشبه إسفنجة الستانلس الخاصة بتنظيف الأواني، ويكون هشاً سهل التكسير.
- لون الشعر والجلد فاتح أو ناقص التصبغ Hypopigmentation.
- اضطراب رؤية.

الحدوث:

متلازمة Menkes نادرة نسبياً، ويُقدَّر انتشارها بـ ١ في ١٠٠,٠٠٠-٢٥٠,٠٠٠ ذكر مولود حياً. ويُقدَّر وقوعها بـ ١٥-٣٥ طفلاً ذكراً سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية.

التشخيص:

يوضع التشخيص السريري في الأطفال حديثي الولادة والرضع استناداً إلى مجموعة الأعراض السريرية، وقد يضل التشخيص ولا سيّما حين عدم وجود تاريخ عائلي؛ لأن هذه الأعراض تكون خفيفة وغير مجتمعة بعضها مع بعض.

يدعم التشخيص السريري بنتائج التحاليل المخبرية التي تتضمن انخفاض مستوى النحاس ومستوى البروتين الرابط للنحاس في المصل Ceruloplasmin.

يوضع التشخيص النهائي إما بتحاليل كيميائية حيوية نوعية لقياس مستوى تراكم مستويات النحاس في الخلايا؛ وإما بتحري الطفرات في جين MNK الخاصة بهذه المتلازمة.

كما يمكن وضع التشخيص قبل الحمل في الأم بطريق الاختبار الجيني لتحري الجين الطافر؛ وذلك حين وجود تاريخ عائلي إيجابي أو مشكوك فيه. وإذا كانت نتيجة الأم إيجابية يمكن إجراء التشخيص قبل الولادة للجنين بتحري الطفرة في خلايا تؤخذ من الزغابات المشيمائية أو السائل السلوي.

المعالجة والتدبير:

المعالجة المبكرة بإعطاء عنصر النحاس بشكل هيستيدين النحاس حقناً يومياً، وقد أبدى معظم الأطفال استجابة جيدة حين تكون المعالجة مبكرة. أما المعالجة المتأخرة فأقل تأثيراً؛ ولا سيّما بعد بدء الأعراض العصبية.

الإنذار:

إنذار متلازمة Menkes سيئ، ويموت الأطفال في مرحلة الطفولة المبكرة، ومع ذلك فإن الرعاية الطبية الدقيقة وإعطاء النحاس قد يزيدان من فرص البُقيا.

٩- متلازمة حثل المادة البيضاء الكظري المرتبط بالصبغي X X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD):

هي اضطراب في البيروكسيات peroXisomes يؤدي إلى:

أ- إزالة الميالين الدماغي cerebral demyelination.

ب- اختلال وظيفة المحاوير العصبية في الحبل الشوكي الذي يؤدي إلى شلل سفلي تشنجي.

ج- قصور الغدة الكظرية.

د- قصور الخصية في بعض الحالات.

السبب:

يحدث مرض ALD-X نتيجة حدوث طفرات في جين ABCD1 المتوضع على الصبغي X في الموقع Xq28 والذي يرمز بروتين ALDP (بروتين متوضع في أغشية البيروكسيات) له شأن في نقل الأحماض الدسمة طويلة السلسلة عبر الغشاء Very long-chain fatty acids (VLCFA). وينجم عن ذلك تجمع مستويات مرتفعة من VLCFA في بلازما الجسم وأنسجته، وتراكم VLCFA هذا سام لقشرة الكظر والميالين Myelin. تشير البحوث أيضاً إلى أن تراكم VLCFA يثير استجابة التهابية في الدماغ تؤدي إلى تفكك الميالين الذي يؤدي بدوره إلى ظهور أعراض هذه المتلازمة.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

جميع المصابين بمرض X-ALD لا أعراضيين حين الولادة pre-symptomatic at birth.

وتظهر الأعراض في أوقات مختلفة بعد ذلك وفق أنماط ثلاثة:

أ- الشكل الدماغي الطفولي A childhood cerebral form: تظهر في الأطفال المصابين بهذا النمط مشاكل في التعلم والسلوك تبدأ غالباً بين سن ٤-١٠ سنوات، وتسوء الأعراض مع مرور الوقت. وتشمل المشاكل الأخرى السلوك العدواني ومشاكل بصرية وصعوبة بلع وخللاً في وظيفة الغدة الكظرية. يترقى هذا النمط من المتلازمة سريعاً في الغالب، ويؤدي إلى إعاقة في غضون سنين قليلة.

ب- نمط الاعتلال العصبي الميالينـي الكظري Adrenomyeloneuropathy، تظهر علامات هذا النمط وأعراضه بين مرحلة البلوغ ومتوسط العمر. يبدي الأفراد المصابون به صلابة (تيبس) مترقية وضعفاً في الساقين (خزل سفلي paraparesis)، واضطرابات في المجاري البولية والتناسلية. وغالباً ما تظهر تغيرات في السلوك وفي القدرة على التفكير. ويعاني معظم الذكور المصابين بهذا النمط قصورَ قشرة الكظر Adrenocortical insufficiency.

ج- مرض أديسون Addison disease، هو النمط الثاني نفسه؛ ولكن تقتصر الأعراض هنا على قصور قشر الكظر الذي قد يبدأ في أي وقت بين مرحلة الطفولة والبلوغ. وهو أخف أنماط متلازمة X-ALD.

الحدوث:

يقترب انتشار متلازمة حثل المادة البيضاء الكظري المرتبط بالصبغي X (X-ALD) من ١ لكل ١٧٠٠٠ ولادة (ذكور وإناث) عالمياً من دون فرق بين الأعراق. ويكون معظم المصابين المتضررين من الذكور في حين يكون الإناث حاملات للجين الطافر، وقد تبدو فيهن أعراض خفيفة أو معتدلة.

التشخيص:

يمكن إجراء مسح لطفرات جين ABCD1 قبل التعشيش pre-implantation في بعض البلدان. وتُشخَّص الإصابة غالباً في الذكور المصابين بعد الولادة بقياس مستوى الأحماض

الدسمة طويلة السلسلة في بلازما الدم، وهذا الاختبار مشخص في الذكور؛ ولكن قد يكون عند الإناث سلبياً كاذباً (أي غير مشخص)، ولا بدّ من إجراء مسح لطفرات جين ABCD1 لتأكيد التشخيص.

إضافة إلى الأعراض السريرية؛ لا بد من تصوير الدماغ بالرنين المغنطيسي MRI على نحو متكرر لمراقبة الأضرار البنيوية اللاحقة بالدماغ وتقييمها.

المعالجة والتدبير:

لا معالجة شافية للمصابين بهذه المتلازمة، ومع ذلك فإن التشخيص الباكر ضروري للتخفيف من أعراض المرض وتقليل الضرر العصبي ما أمكن. وتختلف المعالجة المقدمة بحسب كل نمط من أنماط متلازمة X-ALD، ولا بد من المتابعة من قبل فريق طبي متخصص.

الإنذار:

يختلف الإنذار بحسب كل نمط والأعراض الظاهرة وبحسب الرعاية الصحية المقدمة. يعيش الذكور المصابون بالنمط الأول بضع سنوات بعد بدء ظهور الأعراض. وغالباً ما يحدث الموت باكراً في النمط الثاني؛ وذلك بحسب شدة الأعراض. يُعدّ النمط الثالث (Addison disease) أخف أنماط متلازمة X-ALD، وقد يصل الأشخاص فيه إلى عمر متقدم؛ إذا عولجوا بالستيروئيدات Steroid.

١٠- فقد غاماغلوبولين الدم المرتبط بالصبغي X X-linked agammaglobulinemia (XLA):

وتسمى هذه الحالة أحياناً Bruton's agammaglobulinemia، وهي عوز مناعي يصيب الذكور، ويؤدي إلى عدم قدرة الجسم على إنتاج الأضداد اللازمة لحماية الجسم ضد الجراثيم والفيروسات بسبب نقص تطور الخلايا البائية المنتجة للأضداد في الجسم أو غيابها.

السبب:

ينتج XLA بسبب طفرات تصيب جين BTK المتوضع على الصبغي الجنسي X في الموقع Xq21.33-q22. يرمِّز جين BTK بروتيناً أساسياً في تطور الخلايا البائية ونضجها وصون الأداء الطبيعي للجهاز المناعي يسمى البروتين BTK. تؤدي معظم الطفرات في جين BTK إلى غياب إنتاج البروتين؛ فلا تتطور الخلايا البائية، وتغيب الأضداد المناعية، وفي النهاية لا يستطيع الجسم التصدي للعوامل الممرضة الجرثومية والفيروسية.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

لا يُبدي الأطفال المصابون بـ XLA أعراضاً سريرية حتى الشهر الثاني من العمر؛ وذلك بسبب الحماية التي تقدمها الأضداد الأمومية التي اكتسبوها في أثناء المرحلة الجنينية. وبعد الشهرين من العمر تكون الأضداد الأمومية قد تلاشت من الدم، ويبدأ هؤلاء الأطفال بمعاناة التهابات متكررة تتطلب فترة طويلة؛ كي تتحسن، ثم تنكس ثانية حتى مع استعمال المضادات الحيوية. معظم العداوى الجرثومية التي تصيب المرضى هي أخماج رئوية (التهاب رئوي والتهاب القصبات)، أخماج أذنية (التهاب الأذن)، التهاب الملتحمة، أخماج الجيوب (التهاب الجيوب)، قد تحدث أخماج جلدية والتهاب سحايا، التهاب مفاصل خمجي، كما تشيع الجراثيم التي تسبب الإسهال المزمن. قد تؤدي هذه الأخماج المتكررة إلى تخريب العضو المصاب؛ إن لم تعالج على النحو الصحيح. أما التهاب اللوزتين والعقد والأنسجة اللمفية؛ فقليل الحدوث.

تكون الأعراض السريرية أقل شدة في بعض الأشخاص المصابين؛ ولا يصنفون في ناقصي مناعة حتى سن عشر سنوات.

تكون مستويات أضداد IgA, IgG, and IgM منخفضة في الذكور المصابين بـ XLA. وتكون كريات الدم البيض (العدلات) المتخصصة في القضاء على الجراثيم والفيروسات غير فعالة ومعطلة؛ وذلك لأن العدلات تحتاج إلى الأضداد التي تفرزها الخلايا البائية للقيام بتدمير الأجسام الغازية.

يميل مستوى العدلات عند الأطفال المصابين إلى الانخفاض باستمرار، أو يرتفع وينخفض مؤقتاً ودورياً، في حين يؤلف مستوى الخلايا اللمفية البائية في هؤلاء الأطفال ١٪ من المستوى الطبيعي الموجود في الأطفال الأصحاء.

الحدوث:

مرض XLA نادر الحدوث، وهو غالباً يصيب الذكور، وتكون الإناث حاملات للجين الطافر. يصيب المرض كل الأعراق بنسبة ١ لكل ٢٠٠,٠٠٠ ولادة حديثة.

التشخيص:

يجب الشك في احتمال الإصابة بـ XLA حين حدوث عداوى متكررة ومتعددة في الأطفال الذين لا يتجاوزون سن الخامسة من العمر. يجري التشخيص المبدئي بمعايرة مستوى الأضداد في الدم وقياس عدد الكريات البائية عند الأطفال المصابين بالأخماج المتكررة. ويمكن تأكيد التشخيص باستخدام الاختبارات الجينية المتخصصة في كشف طفرات جين BTK. واختبارات مسح طفرات جين BTK

قبل التعشيش pre-implantation متوفرة.

المعالجة والتدبير:

ليس ثمة علاج شافٍ لمرض XLA، ولكن يمكن السيطرة على المرض على نحو جيد بالعلاج المستمر بأضداد الغاما غلوبولين. إما أن يكون إعطاء الأضداد وريدياً (٤٠٠-٦٠٠ ملغ لكل كغ كل ٣ أو ٤ أسابيع)؛ وإما أن يكون الإعطاء تحت الجلد (١٠٠ ملغ لكل كغ كل أسبوع). ويجب أن تبدأ المعالجة باكراً قدر الإمكان.

يجب تجنب إعطاء اللقاحات الفيروسية الحية لهؤلاء المرضى (لقاح شلل الأطفال - لقاح الحصبة - لقاح النكاف - لقاح الحصبة الألمانية).

الإنذار:

يعيش معظم المصابين بـ XLA حياة طبيعية، ويكون متوسط العمر المتوقع في بعض المرضى منخفضاً؛ وذلك نتيجة لمضاعفات الأخماج الوخيمة والضرر الرئوي المزمن. وتُعدّ التدابير العلاجية المبكرة والامتثال لأخذ المعالجة المقررة عوامل رئيسية تغير إنذار المرض.

١١- السُماك المرتبط بالصبغي X X-linked ichthyosis (XLI):

هو اضطراب جلدي وراثي ينتمي إلى الاضطرابات الجينية الاستقلابية، ويتميز بظهور وسوف جلدية على الجسد.

السبب:

ينتج اضطراب XLI بسبب حدوث طفرات أو خبن في جين الستيروئيد سلفاتاز Steroid Sulfatase (STS) المرمز لإنزيم ستيروئيد سلفاتاز؛ مما يؤدي إلى غيابه أو نقص مستوياته وظهور أعراض المرض. ويتوضع جين STS على الصبغي الجنسي X. ويتبع هذا الاضطراب نمط الصفة المتنحية المرتبطة بالصبغي الجنسي X؛ ولذلك يصيب الذكور فقط، وتكون الإناث حاملات للجين الطافر.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

يكون الذكور المصابون بهذا الاضطراب طبيعيَين حين الولادة ولا يظهر عليهم أي عرض، وإنما تظهر الأعراض الجلدية بعد السنة الأولى من العمر. وتُعدّ الحراشف البنية اللون التي تلتصق بالجلد من بين الأعراض الأولى لهذا المرض. ولا يصيب السُماك منطقة الوجه وفروة الرأس وراحتي الكفين وأخمصي القدمين وجوفي المرفقين والركبتين. وتحدث في نحو نصف الذكور المصابين كثافات قرنية تشبه شكل الفاصلة؛ ولكنها لا تعوق الرؤية. وتتحسن الأعراض بوضوح في أشهر الصيف والمناخ الدافئ الرطب.

تعاني نسبة قليلة من المصابين عدم نزول الخصية، وقد يكونون لذلك عرضة لأورام خبيثة في الخصية في المستقبل.

وقد يحدث في بعض النساء الحاملات للجين الطافر واللاتي يلدن ذكوراً مصابين أن يتأخر تنبه المخاض أو لا يتنبه مطلقاً، ويعود ذلك إلى نقص إنتاج هرمون الاستريول الأمومي في أواخر الحمل.

الحدوث:

يُعدّ XLI ثاني نمطٍ شائع من السُماك وهو يصيب الذكور من مختلف الاثنيات أو الأعراق، ويُقدَّر انتشاره بـ ١ لكل ٦٠٠٠ ذكر حديث الولادة.

التشخيص:

يعتمد التشخيص على المظاهر السريرية وعلى التاريخ العائلي للذكر المصاب (السُماك في أقارب الشخص المصاب، تاريخ عائلي يتضمن تأخر الولادة). يؤكد التشخيص باختبارات كيميائية حيوية (رحلان كهربائي لبروتينات المصل - اختبار فعالية إنزيم STS على خلايا الأرومة الليفية أو الكريات البيض). كما يمكن إجراء اختبار جيني لتحري وجود طفرات في جين STS أو استخدام تقنية التهجين التألقي في الموضع Fluorescence in situ hybridization (FISH). وقد يكون التشريح المرضي لخزعات جلدية مفيداً في التشخيص التفريقي مع السُماك الشائع Ichthyosis vulgaris.

يشمل التشخيص قبل الولادة قياس مستويات الاستريول الأمومي في المصل كما يمكن إجراء اختبارات جينية لعينات من السائل السلوي أو الزغابات المشيمائية.

المعالجة والتدبير:

يعتمد العلاج على ترطيب البشرة وتليينها بحمامات زيتية ومطريات خاصة تحتوي على مواد حالة للطبقة المتقرنة (البولة - حمض اللاكتيك - حمض الغليكوليك). وقد يستخدم الريتونئيد فموياً Retinoids للبالغين المصابين؛ ولا سيما في فصل الشتاء حين يكون السُماك بأقصى حدته.

الإنذار:

يُعدّ اضطراب XLI نمطاً حميداً من السُماك. ويستمر السُماك في XLI مدى الحياة؛ ولكن يتحسن فرط التقرن والتحرشف مع تقدم العمر. والبقيا طبيعية في الذكور المصابين.

١٢- عمى الألوان المرتبط بالصبغي X (X-linked color blindness):

يسمى هذا المرض أحياناً عوز رؤية الألوان وتحديداً عدم

القدرة على تمييز اللونين الأخضر والأحمر؛ ولذلك يسمى أيضاً عمى اللونين الأحمر والأخضر. وحدة الإبصار طبيعية في المريض.

السبب:

توضع جين OPN1LW وجين OPN1MW على الصبغي الجنسي X، وهما مسؤولان عن اصطناع صباغ الأوبسين في المخاريط الحساسة للون الأخضر والمخاريط الحساسة للون الأحمر.

يؤدي حدوث طفرات في الجينين إلى غياب المخاريط L أو المخاريط M، أو يؤدي إلى إنتاج صباغ أوبسين غير طبيعي يؤثر في مخاريط اللونين الأحمر والأخضر.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تختلف الأعراض من شخص إلى آخر، ولكنها تشمل:

مشكلة رؤية الألوان وسطوعها بالطريقة المعتادة، عدم القدرة على معرفة الفرق بين ظلال اللون نفسه أو الألوان المماثلة. قد تكون الأعراض خفيفة في كثير من الأحيان، حتى إن بعض الذكور المصابين لا يعرفون أن لديهم عمى الوان. قد يلاحظ أحد الوالدين علامات عمى الألوان حين يتعلم الطفل الألوان، وقد تظهر رأرأة وأعراض أخرى في الحالات الشديدة. يبقى عمى الألوان الموروث كما هو طوال حياة الشخص، فلا يتحسن، ولا يسوء.

الحدوث:

يُعدَ عمى اللونين الأحمر والأخضر المرتبطين بالصبغي الجنسي X أكثر أنماط عمى الألوان شيوعاً، وهو يصيب الذكور أكثر من الإناث (اللائي يكن حاملات الجين الطافر). وأكثر من يصاب به الأشخاص المتحدرون من أصول أوربا الشرقية، حيث تُقدَّر بإصابة واحدة لكل ١٢ ذكر وإصابة لكل ٢٠٠ أنثى. في حين تكون نسبة الحدوث أقل في الشعوب الأخرى.

التشخيص:

يقوم بالتشخيص طبيب العيون بطرائق متعددة وباستخدام اختبارات بصرية متخصصة. ويمكن التأكد بإجراء مسح جيني لتحري وجود طفرات في الجينات المسؤولة المذكورة أعلاه.

المعالجة والتدبير:

ليس هناك علاج لمرض عمى الألوان؛ ولكن المصاب قد يتأقلم معه بمساعدة الأشخاص المحيطين والأصدقاء على تمييز الألوان واختيارها على نحو صحيح مثل لون الملابس. ومع التطور التكنولوجي أصبح هناك برامج حاسوبية أو على الهاتف النقال تساعد على تمييز الألوان. وتتوفر بعض العدسات الخاصة التي قد توضع على عين واحدة أو على العينين تساعد على زيادة القدرة على تمييز الألوان؛ ولكنها لا تفيد المرضى.

الإنذار:

يستمر عمى الألوان الموروث مدى الحياة، ويستطيع معظم المرضى التأقلم معه من دون صعوبة أو تعويق. مع ذلك يكون هؤلاء المرضى غير قادرين على القيام ببعض الأعمال الاجتماعية؛ ولذلك لا يسمح لهم بالقيام بها مثل الصيانة الكهربائية، والطبخ، والدهان، وتصنيع الأقمشة والملابس وتصميمها، وقيادة القطارات وكل الأعمال التي تتطلب التعامل مع الألوان.

الأمراض الوراثية السائدة المرتبطة بالصبغي X

سامر الزعبي

١- متلازمة الصبغي X الهش Fragile X syndrome (FXS)

مرض وراثي يتميز بعجز فكري معتدل أو شديد ترافقه اضطرابات سلوكية وملامح جسدية مميزة.

السبب:

تحدث متلازمة FXS بسبب إسكات أو إيقاف تعبير جين FMR١ المتوضع في الموقع Xq27.3. وينجم هذا الإسكات عن التمدد المستمر والمَثْيَلة methylation اللاحقة لمكررة ثلاثية النكليوتيد (CGG) في المنطقة التي لا تترجم من النهاية '٥ لجين FMR1. يرمز جين FMR1 البروتين FMRP الذي يقوم بتنظيم إنتاج بروتينات أخرى؛ وله شأن في تطور المشابك synapses العصبية التي تنقل السيالة العصبية بين العصبونات. يراوح عدد المكررة في الفرد الطبيعي بين ٥-٤٠ مرة، أما في الأشخاص المصابين بـ FXS فيتجاوز الـ ٢٠٠ مكررة. ويلي هذا الازدياد مثيلة السيتوزين C، ومن ثم يتوقف تعبير أو انتساخ جين FMR1، فلا ينتج البروتين FMRP المهم في وظيفة الجهاز العصبي.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

يعاني الأطفال المصابون تأخر الكلام واللغة حتى سنتين، ولدى معظم الذكور المصابين بمتلازمة FXS إعاقة ذهنية خفيفة إلى معتدلة؛ في حين يعاني ثلث الإناث المصابات تخلفاً عقلياً.

يكون لدى الأطفال المصابين قلق وسلوك مفرط النشاط يتجلى بالتململ وعدم الهدوء والقيام بأفعال اندفاعية ولا سيما الذكور، ويبدو الخجل في الإناث. ومن الاضطرابات كذلك نقص الانتباه الذي يتضمن ضعف القدرة على الحفاظ على الاهتمام وصعوبة التركيز على مهام محددة. يبدي نحو ثلث المصابين بهذه المتلازمة طيفاً من اضطرابات الذاتوية (التوحد) التي تؤثر في التواصل والتفاعل الاجتماعي، وتحدث نوبات في نحو ١٥٪ من الذكور المصابين ونحو ٥٪ من الإناث المصابات.

يتميز معظم الذكور ونحو نصف الإناث المصابات بسمات جسدية مميزة تصبح أكثر وضوحاً مع التقدم في السن، وتشمل هذه المميزات وجوهاً طويلة وضيقةً وآذاناً كبيرة وفكاً وجبيناً بارزين وأصابع مرنة على نحو غير عادي وقدماً مسطحة. وتبدو في الذكور ضخامة الخصيتين بعد سن البلوغ. وغالباً ما تكون الأعراض في الذكور أكثر حدة مما في الإناث.

الحدوث:

تحدث متلازمة FXS عالمياً بنسبة ١/٤٠٠٠ في الذكور و ١/٨٠٠٠ في الإناث؛ أي تصيب الذكور بمعدل ضعف إصابتها الإناث. ولا تقتصر المتلازمة على إصابة عرق معين.

التشخيص:

لا تكفي الأعراض السريرية وحدها لتشخيص متلازمة FXS؛ لأنها قد تكون معتدلة أو غائبة أحياناً، لذلك لا بد من مسح جيني يتقصى وجود طفرات في جين FMR1 لكل المرضى المصابين بإعاقة فكرية أو توحد. ويمكن التشخيص قبل التعشيش، والتشخيص قبل الولادة في الجنين حين وجود تاريخ عائلي بتحري الطفرة في خلايا تؤخذ من الزغابات المشيمائية أو السائل الأمنيوسي.

المعالجة والتدبير:

ليس ثمة علاج شافٍ لمتلازمة FXS، وهناك علاجات تساعد على تقليل الأعراض وتلطيفها، ومنها أدوية مهدئة عصبية ومحسنة للنقل العصبي. حين يحصل الأفراد المصابون على التعليم المناسب وخدمات العلاج والأدوية يصبح لديهم فرصة أفضل لاستخدام جميع قدراتهم ومهاراتهم الفردية؛ حتى أولئك الذين يعانون من الإعاقة الفكرية أو التطورية يمكن أن يتعلموا إتقان العديد من المهارات (المساعدة الذاتية). والتدخل المبكر مهم جداً ولا سيما في فترة تطور دماغ الطفل الصغير؛ إذ يقدم التدخل المبكر للأطفال أفضل بداية ممكنة وأكبر فرصة لتطوير مجموعة كاملة من المهارات والتعلم.

الإنذار:

متلازمة FXS حالة يعانيها الفرد مدى الحياة، وهي تؤثر في جميع مناحي الحياة بما في ذلك التعلم والعمل والحياة الاجتماعية. وتشير الإحصائيات إلى أن معظم الفتيان ونحو ٣٠٪ من الفتيات المصابين بـ FXS يعانون إعاقة فكرية كبيرة في مرحلة البلوغ. ومع ذلك تشير الدراسات الإحصائية في أمريكا إلى أن ٤٤٪ من الإناث و ٩٪ من الذكور يصلون إلى مستوى عالٍ من الاستقلالية في سن الكهولة. وقد حصلت غالبية النساء المصابات على شهادة الثانوية العامة على الأقل؛ ونجح نحو نصفهن في شغل وظيفة بدوام كامل. أما الرجال المصابون فيتطلب معظمهم المساعدة على الأنشطة

اليومية، وقد حقق عدد قليل من الرجال النجاح في الحصول على الشهادة الثانوية؛ أو نجحوا في إيجاد عمل بدوام كامل.

٢- سَلَسُ الصباغ Incontinentia Pigmenti (IP)

اضطراب وراثي من الجلادات الوراثية genodermatoses، ويوصف أيضاً بأنه خلل في تنسج الأديم الظاهر ectodermal dysplasia، يؤثر في أجهزة عديدة في الجسم؛ إضافة إلى الجلد.

السبب:

تنتج متلازمة IP عن طفرات تصيب جين IKBKG المتوضع في الشريط Xq28 من الصبغي X. يغلب أن تكون الطفرة من نمط الخبن في الإكسونات ٤-١٠، وهي الحالة المسؤولة عن ٨٠٪ من حالات IP. يرمز الجين IKBKG بروتيناً يساعد على تنظيم بروتينات أخرى مثل بروتين IKK الذي يعمل على تفعيل عامل الانتساخ NF-kappa B (NF-kB) الخاص في تفعيل سبل مناعية والتهابية عديدة ويحمي من الاستماتة apoptosis. في تطفر الجين IKBKG تفقد فعالية البروتين IKK؛ ومن ثم تفقد فعالية عامل الانتساخ NF-kB وتصبح خلايا الجسم عرضة للاستماتة الخلوية المبرمجة.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تظهر أعراض جهازية متعددة أهمها:

- الجلد:

تعدُّ التغييرات الجلدية أكثر السمات المميزة، وهي مشتركة في كل المصابين بمتلازمة IP. تتطور التغيرات الجلدية في (٤) مراحل، وتظهر الآفات في جميع هذه المراحل بشكل خطوط على الذراعين والساقين أو خطوط ملتفة بشكل حلزوني على جذع الجسم، كما قد تكون على الوجه وفروة الرأس.

١) المرحلة الأولى:

تبدو هذه المرحلة باكراً منذ الولادة أو في مرحلة الرضاعة. وتتظاهر باحمرار أو التهاب في الجلد (حمامى erythema)، أو نفطات blisters أو بثور pustule أو دمامل boils، غالباً ما تصيب الأطراف وفروة الرأس. وتستمر هذه الأعراض أسابيع قليلة أو أشهراً، وقد تتلاشى وتعود مراراً مدة تزيد على السنة.

٢) المرحلة الثانية:

تتطور البثور خلال هذا الطور إلى مظهر مرتفع عن الجلد شبيه بالثؤلول، وتتحول الآفات الأخرى أيضاً لتشبه الثآليل، كما قد تبدو في هذه المرحلة قشور سميكة مع مناطق سليمة. تصاب الأطراف حصرياً في هذه المرحلة، وقد تستمر إصابة الأطراف شهوراً؛ ولكن نادراً ما تتجاوز السنة.

٣) المرحلة الثالثة:

تظهر المرحلة الثالثة بين عمر ٦-١٢ شهراً. ويصبح الجلد أدكن على نحو كبير (فرط تصبغ Hyperpigmentation)، ثم يميل التصبغ الأدكن ليصبح فاتحاً ويتلاشى مع مرور الوقت.

٤) المرحلة الرابعة:

تُعرف المرحلة الرابعة بالمرحلة الضمورية Atrophic stage. وتظهر التندبات على نحو واضح في اليافعين والبالغين على شكل لطخات أو رقع عديمة الشعر شاحبة اللون، وحين وصول الأشخاص المصابين إلى نهاية مرحلة البلوغ تكون التغيرات الجلدية قد تلاشت ولا تبدو ظاهرةً لعين مراقب عادي.

- الأسنان:

تحدث تشوهات سنية تشمل: تأخر بزوغ الأسنان الأولية، وجود حواف سنية غير طبيعية تصبح الأسنان فيها بشكل وتدي أو مخروطي، انعدام الأسنان أحياناً (انعدام الأسنان anodontia)، أو تكون صغيرة (صغر الأسنان microdontia).

- الأظفار:

يكون لبعض المصابين أظفار متكسرة الحواف عليها وهدات. وقد تغيب الأظفار في اليدين أو القدمين.

- الشعر:

ترى في ٥٠٪ من المصابين بقع صَلَع غير طبيعية في فروة الرأس (حاصة alopecia)، وهي تحدث بعد الندبات الناتجة من آفات المرحلتين الجلديتين الأولى والثانية، ويكون الشعر عموماً خشناً؛ و/أو غير براق.

- العينان:

يشكو ثلث المصابين اضطرابات عينية. والشذوذ الأخطر والأقل حدوثاً هو العين الصغيرة والمشوهة، كما قد يكون هناك شذوذ في نمو الأوعية الدموية في الشبكية، يؤدي إن لم يكشف باكراً. ويعالج إلى انفصال الشبكية ومن ثم اعتلال رؤية دائم أو عمى كلي.

- الجهاز العصبي:

تحدث أحياناً في المصابين مضاعفات عصبية وخيمة من أخطرها السكتات stroke الوليدية. ويعاني بعض الأفراد نوبات صرعية؛ أو تطوراً حركياً بطيئاً أو إعاقة ذهنية.

الحدوث:

متلازمة IP نادرة الحدوث، ويُذكر في الأدب الطبي إصابة ما يقرب من ١٢٠٠ فرد. ومعظم المصابين من الإناث مع وجود حالات إصابة قليلة في الذكور (وحين تحدث في الذكور تكون مميتة). وتقدر نسبة الحدوث في الولادات بـ ١/١٤٣٠٠٠. ونسبة إصابة الإناث إلى إصابة الذكور هي ٢٠ إلى ١.

التشخيص:

يعتمد التشخيص على التقييم السريري؛ وعلى التاريخ العائلي والمرضي للشخص المصاب. الفحوص الجينية لتحري وجود طفرات في جين IKBKG متوفرة. كما يمكن إجراء تحاليل تشريح مرضي لعينات جلدية حين عدم توفر الفحص الجيني أو حين تكون نتيجتها سلبية. ولابد من إجراء فحص عيني دوري لحديثي الولادة المصابين بمتلازمة IP لمعالجة المشاكل العينية باكراً والحد من تطورها.

المعالجة والتدبير:

تختفي الشذوذات الجلدية المصاحبة لمتلازمة IP عند البلوغ من دون أي معالجة. ويعالج شذوذ توعية الشبكية بالتخثير الضوئي بالليزر أو بالمعالجة القرّيّة cryotherapy؛ وذلك لمنع انفصال الشبكية، وتعالج المشاكل الأخرى من قبل الاختصاصيين بحسب الحالة.

الإنذار:

يعتمد الإنذار على شدة أعراض الجهاز العصبي والمشاكل العينية. وتكون البقيا والتطور الجسدي والعقلي كلها طبيعية حين عدم وجود شذوذات في الجهاز العصبي المركزي.

٣- متلازمة ريت Rett syndrome

هي اضطراب عصبي مترقٍ يظهر حصرياً في الإناث. وصفه أول مرة الطبيب Andreas Rett عام ١٩٦٦ وسمي لذلك باسمه. تشمل أكثر الأعراض شيوعاً: نقص الكلام، تخلفاً عقلياً، فقداً وخيماً في التنسيق، صغر حجم الرأس، حركات غير طبيعية.

السبب:

تنتج متلازمة ريت عن طفرات تصيب جين MECP2 الذي يرمز بروتيناً ينظم انتساخ جينات أخرى. وتسبب الطفرة إنتاج بروتين غير وظيفي يمنع التطور الطبيعي للخلايا العصبية؛ ويسبب خللاً في وظيفة المشابك العصبية. ويتوضع جين MECP2 على الصبغي الجنسي X في العصابة Xq28.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تختلف أعراض متلازمة ريت وشدتها وسيرها على نحو كبير بين مريضة وأخرى. وتظهر الأعراض عادة على مراحل. ومن المهم ملاحظة أن هذه الأعراض لا تظهر جميعها في كل الأفراد المصابين بالمتلازمة.

متلازمة ريت النموذجية:

تتطور الرضع المصابات على نحو طبيعي حتى عمر ٦-١٨ شهراً تقريباً. ومع ذلك فقد لاحظ الباحثون أن الرضع غالباً ما يكن هادئات جداً، وقدرة المص لديهن ضعيفة والصراخ ضعيف. يتباطأ نمو الرأس في وقت مبكر منذ عمر ٣ أشهر.

بعد ذلك- ولا سيما بين عمر السنة والأربع سنوات- يبدأ عند المصابات فقد المهارات السابقة المكتسبة؛ وتحديداً المهارات اللغوية واليدوية، وقد يظهر في المصابات تضاؤل الاهتمام بالناس وبالأشياء. خلال هذه الفترة الزمنية يحدث فقد القدرة على القيام بحركة هادفة لليد والأصابع، وهنا تظهر علامة مميزة لمتلازمة ريت تضم حركات يدوية نمطية (لف اليد وعصرها، التصفيق، فرك، غسل، أو حركات اليد إلى الفم) ونوبات صراخ، وقد يحدث بكاء لا يُطاق.

وقد تظهر أعراض إضافية بما في ذلك ملامح تشبه التوحد، نوبات هلع، طحن الأسنان أو صريفها (bruxism حركات طحن أو قضم)، رعاش ولا أدائية apraxia. تتجلى اللاأدائية بعدم القدرة على أداء حركات مكتسبة (مألوفة) عن طريق أمر معين؛ على الرغم من أن الأمر مفهوم وهناك رغبة في أداء الحركة. تشيع النوبات الصرعية، وقد تواجه بعض المصابات مشاكل في التوازن (مشية مترنحة)، كما ذكر حدوث اضطرابات تنفسية تحدث حين تكون الطفلة مستيقظة.

تستقر المشاكل العصبية بعد هذه الفترة من التدهور السريع، مع ذلك يبقى العديد من القضايا بما في ذلك حركات اليد المميزة والنوبات الصرعية وصريف الأسنان وعدم انتظام النَفَس. وأخيراً بعد ١٠ سنوات من العمر قد يظهر في المصابات اختلال حركي متأخر، وقد تصبح بعضهن غير قادرة على المشي أبداً. وقد تظهر أعراض مشابهة لمرض باركنسون مثل انخفاض تعبير الوجه (نقص إيمائية hypomimia) وصمل rigidity ورعاش tremor.

يحدث فيما يقرب من ٨٥-٩٠٪ من المصابات فشل النمو وهزال العضلات التي تزداد سوءاً مع التقدم في السن.

وخطر حدوث الموت المفاجئ كبير في المصابات بمتلازمة ريت، ويكون نحو ربع الوفيات مفاجئاً وغير متوقع، وقد يرجع ذلك جزئياً إلى شذوذات النظم القلبي.

متلازمة ريت اللانموذجية:

تشير إلى المصابات بحالات أو أعراض شاذة من متلازمة ريت، وتعرف هذه الحالات أيضاً باسم متلازمة ريت غير النمطية، وتشمل هذه الأشكال ما يلي:

● نمط متلازمة ريت المحافظ على الكلام (نمط زابيلا Zappella variant): يشابه أعراض متلازمة ريت النموذجية؛ ولكن مع تحسن بعض المهارات اللغوية والحركية، وقد عثر على طفرات في جين MECP2 في معظم حالات هذا النمط.

يكون حجم الرأس غالباً طبيعياً في هذا النمط، وتكون المصابات بدينات وأكثر عدوانية، ولديهن المزيد من ميزات التوحد.

- نمط تراجع الطفولة المتأخر: يتميز بتراجع تدريجي أكبر، وتأخر المهارات الحركية واللغوية مقارنة بما هو موجود في متلازمة ريت النموذجية. ومحيط رأس المصابات بهذا النمط طبيعي.
- نمط يرتبط بحدوث نوبات عصبية صرعية تحدث قبل ٦ أشهر من العمر (نمط هانفيلد Hanefeld variant). وتكون الطفرات في هذا النمط في جين آخر يعرف باسم CDKL5.
- نمط يعرف باسم النمط الخِلْقِي لمتلازمة ريت The congenital variant of Rett syndrome أو (نمط رولاندو Rolando variant). ويتميز هذا النمط بفقد توتر العضلات وبحدوث تطور وخيم خلال الأشهر القليلة الأولى من الحياة، وقد تبين أن العديد من المصابات بهذا النمط لديهن طفرات في جين FOXG1.
- نمط الشكل المُسْدَف forme fruste لمتلازمة ريت. ويتميز هذا النمط بأعراض أكثر اعتدالاً على نحو عام مما يظهر في متلازمة ريت النموذجية. وتمتلك المصابات بهذا النمط القدرة على استخدام اليد، وتكون الحركات اليدوية النمطية المميزة لمتلازمة ريت النموذجية أخف.
- في حالات نادرة يكون عند بعض الفتيات المصابات بطفرات في جين MECP2 فقط صعوبات تعلم خفيفة أو ميزات التوحد فقط؛ من دون تراجع مهارات اليد واللغة؛ ومن دون تطور حركات اليد النمطية.

الحدوث:

تحدث متلازمة ريت حصرياً في الفتيات، ومن الصعب تحديد معدل الحدوث الحقيقي لهذا الاضطراب في عموم السكان؛ ولكن يعتقد أن انتشارها ١ لكل ٣٠٠٠٠ في عموم السكان. متلازمة ريت هي ثاني أكثر الأسباب شيوعاً للإعاقة الذهنية الشديدة في الإناث بعد متلازمة داون.

التشخيص:

يعتمد تشخيص متلازمة ريت على تحديد الأعراض المميزة والسلوك والتقييم السريري الشامل، وقد نُشرت مؤخراً مجموعة من المعايير التشخيصية الحديثة التي تساعد على التشخيص الحقيقي لمتلازمة ريت. ويمكن أن يساعد الاختبار الجيني على تأكيد التشخيص في ٨٠٪ من الفتيات المشتبه بإصابتهن، وقد تتنبأ هذه الاختبارات أيضاً بمدى الخطورة أو الإنذار.

المعالجة والتدبير:

على الرغم من عدم وجود علاج شافٍ لمتلازمة ريت؛ هناك علاجات يمكن أن تحسن الأعراض، وينبغي أن تستمر المصابات باستعمال هذه العلاجات طوال حياتهن. أفضل الخيارات المتاحة لعلاج متلازمة ريت ما يلي:

الرعاية الطبية المعيارية والأدوية:

علاج بدني، علاج النطق، علاج وظيفي، التغذية الجيدة، العلاج السلوكي، الخدمات الداعمة.

وهناك أدوية تساعد على علاج بعض المشاكل الحركية لمتلازمة ريت، ويمكن أن يساعد الدواء أيضاً على السيطرة على النوبات العصبية والصرعية.

الإنذار:

قد يعيش العديد من الفتيات المصابات بمتلازمة ريت على الأقل حتى منتصف العمر؛ ولديهن خطر متزايد مهدد للحياة يتعلق باضطراب النظم القلبي. وتتطور الصورة السريرية على مراحل وعلى فترة سنوات عديدة، وغالباً ما يكون الإنذار سيئاً.

٤- الرَخد المقاوم لفيتامين د vitamin D resistant rickets أو الرخد ناقص فوسفات الدم المرتبط بالصبغي X السائد (linked dominant hypophosphatemic rickets-X)

شكل من أشكال الرخَد يتميز بانخفاض مستويات الفوسفات في الدم وبمقاومة العلاج بالأشعة فوق البنفسجية أو بتناول فيتامين (د) مع غياب العلامات الشعاعية والبيولوجية لفرط الدريقات الثانوي.

كثيراً ما يكون نقص الفوسفات الدموي موروثاً، وقد يكون ناجماً عن طفرات في واحد من جينات متعددة. والنمط الأكثر شيوعاً هو الرخَد ناقص الفوسفات المرتبط بالصبغي X الذي ينتج عن طفرات في جين PHEX المتوضع على الذراع القصيرة للصبغي X، ويتبع هذا النمط الوراثة السائدة المرتبطة بالصبغي X، ومن ثم يصيب هذا المرض الإناث حتى لو كنّ متخالفات الألائل للجين PHEX الطافر.

الأعراض والتظاهرات السريرية:

تختلف علامات نقص فوسفات الدم الوراثي وأعراضه اختلافاً كبيراً، وتتم ملاحظته بدايةً في نحو الشهر الثامن عشر من العمر. ويبدي الأطفال في كثير من الأحيان تشوهات تتظاهر في ساق مقوسة أو ركبة روحاء، و/أو قصر قامة، وغالباً ما تحدث آلام العظام حين يقوم الطفل بأنشطة بدنية. وقد يشكو البالغون الألم المرتبط بأمراض تلين

العظام، ومن الميل إلى الكسر والتهاب المفاصل، أو الألم الذي يعزى إلى تمعدن زائد في الأوتار عند ارتكاز العضلات.

قد يكون الرأس عند الرضع ضيقاً وطويلاً على نحو غير طبيعي (تطاول الرأس dolichocephaly)، وقد تلتحم عظام الجمجمة لديهم التحاماً مبكراً غير طبيعي (تعظم الدروز الباكر craniosynostosis). وقد يبدي الأطفال في بداية مشيهم مشيات شاذة مترنحة بسبب تقوس الساقين غير الطبيعي (الركبة الفحجاء genu varus). وفي بعض المرضى تنحني الركبتان إلى الداخل بحيث تكونان قريبتين جداً إحداهما من الأخرى (الركبة الروحاء Genu valgum). وقد تحدث تشوهات في الورك لميل عظم الفخذ نحو مركز الجسم (ورك فحجاء CoXa vara). وغالباً ما يكون طول الأفراد المصابين أقصر عند البلوغ مما هو متوقع. يحدث في كبار السن المصابين تضيق السيساء Spinal stenosis، كما قد يحدث الجنف scoliosis.

قد يعاني بعض المرضى الألم و/أو تصلب الظهر والوركين والكتفين؛ مما يحدّ من الحركة والتنقل. يحدث تكلس الأوتار والأربطة في مرحلة متأخرة من البلوغ، وتحدث مهاميز عظمية أو نتوءات عظمية قد تزيد من تقييد التنقل وتسبب الألم.

تظهر مشاكل الأسنان مثل الاضمحلال والخراجات، ويشيع تأخر التسنين. وقد تكثر عيوب الميناء ويزداد تواتر التسوس في بعض المرضى.

الحدوث:

تصيب متلازمة الرخَد ناقص الفوسفات المرتبط بالصبغي X الذكور والإناث. ولوحظ أن الأعراض تكون أخف عند معظم الإناث المصابات مقارنة بالذكور المصابين. وتُقدر نسبة الحدوث بـ ١ لكل ٢٠,٠٠٠. ويعد الرخَد ناقص الفوسفات المرتبط بالصبغي X أكثر أنواع الرخَد الموروث شيوعاً في الولايات المتحدة.

التشخيص:

يوضع التشخيص بناء على الأعراض السريرية والتصوير بأشعة X لتحري التشوهات العظمية في الساق والركبة، ويتحري قياس مستوى فوسفات الدم الذي يكون منخفضاً؛ في حين يكون مستوى الفوسفات في البول مرتفعاً، كما يمكن تحري ارتفاع مستويات إنزيم الفوسفاتاز القلوية alkaline phosphatase، وهو الإنزيم الذي يهدم العظم. ويمكن تأكيد التشخيص بإجراء اختبار جيني لتحري وجود طفرات في جين PHEX.

المعالجة والتدبير:

ليس ثمة علاج شافٍ لهذا المرض. وتتم المعالجة بتقديم دواء داعم من أملاح الفوسفات التي تعزز تعافي العظام، وتقديم طلائع الفيتامين د مثل الكالسيتريول Calcitriol. وهدف استعمال الفيتامين د هو موازنة مستوى الفوسفات والمساعدة على منع المضاعفات الناجمة عن إفراز هرمون جارات الدرق إفرازاً مفرطاً.

يجب مراقبة هذا العلاج المشترك لتجنب تأثيراته الجانبية التي تتضمن تخزين الكلسيوم في الكلى (الكلاس الكلوي nephrocalcinosis)، وارتفاع مستويات الكلسيوم في الدم (فرط كلسيوم الدم hypercalcemia)، وارتفاع مستويات الكلسيوم في البول (فرط كلسيوم البول hypercalciuria).

الإنذار:

الإنذار جيد يتمثل بصحة جيدة ومتوسط عمر مقبول حين تطبيق المعالجة المقترحة. وتظهر تشوهات هيكلية كبيرة حين عدم تطبيق المعالجة ولا سيما في الأطفال.

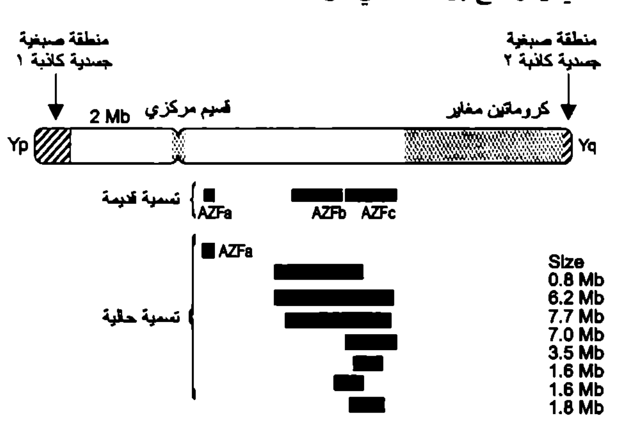
متلازمة خبن الذراع الطويلة للصبغي Y (فشل الإنطاف)

رامي جرجور

تقدر نسبة انتشار هذه المتلازمة بنحو ١/٢٥٠٠ من الذكور. وتؤلف نسبة تراوح بين ٥ و ١٠٪ من حالات فقد النطاف azoospermia أو قلة النطاف الشديدة severe oligozoospermia.

الأسس الوراثية

تحدث المتلازمة بسبب خبن دقيق في موضع locus عامل فقد النطاف azoospermia (AZF) factor A أو B أو C المتوضعة في الذراع الطويلة من الصبغيY (Yq11.23). تتداخل مناطق AZFb و AZFc جزئياً (الشكل١). ويعتقد أن الجينات في هذه المناطق تعطي تعليمات صنع البروتينات المشاركة في تشكل النطاف spermatogenesis، لكن الوظائف الدقيقة لهذه البروتينات ليست مفهومة جيداً. ويعدّ خبن هذه المنطقة السبب الجزيئي الأكثر شيوعاً للعقم الذكري الوخيم. وقد وُصف حديثاً عامل فقد النطاف d (AZFd) الذي يتوضع بين عامليb و c.



الشكل (١) الصبغي Y ومناطق عامل فقد النطاف AZFa وb و c.

كما أوضحت الدراسات أن العقم الذكري ينجم عن خبون و/أو طفرات في واحد أو أكثر لعدد كبير من الجينات (مثل DAZ, RBM, DEFRY) الضرورية لتشكل النطاف.

ترابط النمط الظاهري والنمط الجيني Genotype-phenotype correlations

يحتوي كل موقع من مواقع عامل فقد النطاف AZF العديد من الجينات التي لها شأن في مراحل مختلفة من تشكل النطاف. ومن المرجح أن يؤدي التحليل المستقبلي لهذه الجينات في الذكور المصابين بالعقم إلى ربط أدق بين النمطين الجيني والظاهري. ومع ذلك فإن الطبيعة المتعددة النسخ وتعدد أشكال polymorphisms معظم جينات الخصوبة التي تقع على الصبغي Y يجعل من الصعب تحديد عملها على نحو دقيق.

يندر الخبن الخلالي interstitial deletion أو الطرفي terminal deletion الذي يشمل كامل منطقة AZFa وينتج عادة نمطاً ظاهرياً شديداً يسمى متلازمة خلايا سيرتولي فقط Sertoli-cell-only syndrome (SCOS).

كما تندر الخبون الخلالية أو الطرفية التي تشمل منطقة AZFb و / أو AZFb+c، وتؤدي إلى فقد نطاف شديد. وتؤدي الخبون الخلالية أو الطرفية التي تشمل AZFc إلى أنماط متنوعة من العقم؛ بدءاً من فقد النطاف ومتلازمة خلايا سيرتولي فقط SCOS إلى قلة النطاف الشديدة أو الخفيفة.

الأعراض السريرية

يعيش الكثير من الرجال المصابين بهذه المتلازمة حياة عادية؛ بيد أن عدداً لا بأس به من الرجال يكون لديهم انخفاض في الخصوبة. تؤثر هذه المتلازمة في عملية إنتاج النطاف ومن ثم في حدوث العقم. يكون الرجال المصابون بهذه المتلازمة طبيعيين بالفحص السريري؛ ولكن يبدي بعضهم خصى صغيرة الحجم.

قد يكون بعض المصابين قصيري القامة إذا كان الخبن قريباً من القسيم المركزي centromere في المنطقة التي تحوي جينات يُفترض أنها تسيطر على النمو growth-controlling gene (GCY).

يتميز العقم الناجم عن متلازمة خبن الذراع الطويلة للصبغي Y بفقد النطاف azoospermia (غياب النطاف)؛ أو بقلة النطاف الشديدة severe oligozoospermia (< ١ مليون نطفة/مل سائل منوي)؛ أو قلة النطاف المعتدلة moderate oligozoospermia (١-٥ مليون نطفة/مل سائل منوي)؛ أو قلة النطاف الخفيفة mild oligozoospermia (٥-٢٠ مليون نطفة/مل سائل منوي).

التشخيص

تُشَخَّص هذه المتلازمة في ذكور يعانون حالات فقد النطاف أو قلة النطاف و/أو شذوذ أشكال النطاف أو حركتها بعد استبعاد الأسباب الأخرى للعقم.

التشخيص التفريقي

يرى العقم في ١٥٪-٢٠٪ من الأزواج في سن الإنجاب.

ويعتقد أن العقم الذكري يؤلف نحو نصف حالات العقم هذه. لا تكون قلة النطاف شديدةً إلى درجة تكفي لتسبب العقم إلا في ١٠٪ من الأزواج الذين يعانون العقم. هناك أسباب عديدة أخرى للعقم عند الذكور غير خبن الصبغي Y وغالباً ما تكون مثيرة للجدل. يكون العقم في الذكور مجهول السبب في معظم الحالات. وتتضمن الأسباب الأخرى المحتملة للعقم الحالات التالية:

١- انسداد القنوات الدافقة ejaculatorY ducts.

٢- الأسباب المناعية الناجمة عن أضداد الحيوانات المنوية (وهو سبب مثير للجدل).

٣- الأخماج كالنكاف والتهاب البربخ.

٤- دوالي الخصية.

٥- الرضوض.

٦- الاضطرابات الغدية كمتلازمة كالمان Kallmann sYndrome.

٧- أورام الخصية.

٨- التعرض للمواد السامة كالأشعة والمعالجة الكيميائية والتعرض للحرارة.

٩- متلازمة كلاينفلتر ٤٧ XYY Klinefelter's syndrome 47.

١٠- الاضطرابات الصبغية المتوازنة :balanced التي يمكن كشفها بوساطة طرائق الوراثة الخلوية في نحو ٠,٥٪ من الرجال الذين يعانون فقد النطاف غير الانسدادي وقلة النطاف. في هذه الحالة قد يكون هناك أيضاً تاريخ عائلي لحالات الإسقاطات المتعددة و/أو التشوهات المختلفة في النمط الظاهري phenotYpe.

١١- متلازمة خلايا سيرتولي فقط: هو مصطلح ينطبق على عدم تنسج الغدد التناسلية في الذكور. لها أسباب عديدة منها خبن الصبغي Y، التعرض للعلاج الكيميائي السام أو التشعيع، التهاب الخصية النكافي، متلازمة داون Down sYndrome، متلازمة كلاينفلتر (47,XXY)، نقص تنسج الغدة الكظرية الخلقي congenital adrenal hYpoplasia، نقص الهرمون المنبه للجريب (FSH) المعزول follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency isolated، فرط برولاكتين الدم hYperprolactinemia.

الاختبارات المخبرية

وتشمل كلاً مما يلي:

١- المصفوفات الدقيقة للصبغيات Chromosomal microarray (CMA): يمكن لاختبارات المصفوفات الدقيقة للصبغيات الكشف عن الاضطرابات الصبغية بما في ذلك اختلالات الصيغة الصبغية aneuploidY (مثلاً 47, XYY)؛ إضافة إلى الخبن وتضاعف الصبغي Y. يكمل هذا التحليل الاختبارات الجينية الجزيئية ويؤكدها.

٢- التحليل الخلوي الوراثي Cytogenetic analysis، يرافق العقم غير المفسر في ٥-١٠٪ من الرجال - الذين لديهم فقد نطاف أو قلة نطاف وتشوهات في شكل النطاف أو حركتها - اضطرابات صبغية غالباً ما تكون جنسية gonosomal وأحياناً جسدية autosomal. قد تكون هذه الاضطرابات عددية كمتلازمة كلاينفلترأو بنيوية (كالإزفاء المتبادل reciprocal translocation). يمكن للدراسات الوراثية الخلوية المنوالية - بما في ذلك التعصيب G (G-banding) والتهجين في الموضع التألقي FISH باستخدام مسابير probes نوعية لجينات مرتبطة بالصبغي Y - التي تجرى على الدم المحيطي أن تكشف الاضطرابات البنيوية التالية على الصبغي Y؛ عندما تكون موجودة:

أ- الخبن الطرفي للذراع الطويلة للصبغي Y.

ب- التبدلات الصبغية الأخرى الأكثر تعقيداً على الصبغي Y والتي تؤدي إلى خبن الذراع الطويلة.

ومع ذلك لا يمكن للتحليل الخلوي الوراثي وحده أن يكشف عن الخبن الميكروي microdeletions أو الترفيل الميكروي microduplications في الصبغي Y، أو تحديد ما إذا كان الخبن يمتد إلى مناطق عامل فقد النطاف AZF.

هناك عدد قليل من الجينات في منطقة AZFa (مثل USP9Y و DX3Y) تتألف من نسخة واحدة، ومن ثمَّ هناك قابلية للكشف عن التبدلات الصغيرة المسببة للأمراض داخل الجين (على سبيل المثال: طفرات مغلطة missense mutation، وهرائية nonsense) باستخدام سَلْسَلة الدنا. إن هذه الأنواع من التبدلات المسببة للأمراض غير قابلة للكشف بوساطة تحليل الخبن/ تضاعف، ومن ثم تتطلب أنواعاً أخرى من الاختبارات (سلسلة الدنا على سبيل المثال). ذكرت طفرات في USP9Y (الشكل١) في حالات نادرة. ومع ذلك فقد عُثر على الحذف التام لجين USP9Y في أفراد خصبين fertile (وإن رافق ذلك انخفاض عدد الحيوانات المنوية)، فيما يحدث ضعف شديد في إنتاج الحيوانات المنوية فقط عندما يتم حذف كلا الجينين USP9Y و DX3Y.

٣- خزعة الخصية Testicular biopsy: تُظهر الخزعة واحداً مما يلي:

أ- متلازمة خلايا سيرتولي فقط حيث يرافق فقد النطاف غياب الخلايا المنتشة germ cells أو ندرتها في النُبيبات

tubulesوالتي تحتوي في معظم أجزائها على خلايا سيرتولي مبطنة إياها مع عدم تشكل النطاف أو ندرتها.

ب- توقف نضج الخلايا النطفية spermatocytes مع غياب أرومات النطاف spermatids أو النطاف الناضجة mature sperm.

٤- التحاليل الجينية الجزيئية: تتألف هذه التحاليل من مجموعة من التفاعلات السلسلية البوليميرازية polymerase chain reaction (PCR) التي تضخم مناطق واسعة نسبياً من الصبغي Y.

(خطة) استراتيجية الاختبارات المخبرية

ينبغي تقييم عدد الحيوانات المنوية من حيث الشكل والحركة وإجراء الاختبار الجيني الجزيئي باستخدام تحليل حذف /تضاعف من أجل تأكيد التشخيص في حالات العقم الذكري. إذا لم يمكن ثمة حذف، يجب إجراء تحليل المصفوفات الدقيقة للصبغيات CMA، وإذا لم يكن هناك أي خلل ينبغي إجراء الدراسات الوراثية الخلوية المنوالية للكشف عن اضطرابات الصبغيات المتوازنة. وإذا لزم الأمر ينبغي إجراء التحليل الوراثي الخلوي باستخدام تعصيب G وتعصيب Q والتهجين التألقي في الموضع FISH لمناطق محددة من الصبغي Y لبيان التبدلات الصبغية المعقدة.

التدبير

حين رغبة الزوجين بالإنجاب يمكن تحقيق ذلك بطريق التلقيح الصناعي باستخدام الحقن المجهري (حقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى intracYtoplasmic sperm injection (ICSI)، فيتم الإخصاب في الزجاج in vitro وذلك بالحصول على الحيوانات المنوية، إما من السائل المنوي (في الذكور المصابين بقلة النطاف)، وإما من المستخرجة من خزعات الخصية (في الذكور المصابين بفقد النطاف) وحقنها في البويضات التي تؤخذ من الزوجة.

تكون النطاف المأخوذة من الخصية ليُجرى عليها الإلقاح الصناعي غير فعالة في الذكور المصابين بالخبون في المناطق AZFa وAZFb، في حين تكون ناجعة وفعالة في معظم الذكور المصابين بحذف في الموقع AZFc.

ليس ثمة تأثير واضح لاستخراج الحيوانات المنوية بالخزعة في الإخصاب أو معدلات الحمل بوجود حذف الذراع الطويلة من الصبغي Y أو عدم وجوده. لا يختلف خطر حدوث العيوب الخلقية عند الزوجين العقيمين اللذين يحققان الحمل عن طريق تقنيات الإخصاب المساعد على الإنجاب مقارنة بالأزواج السليمين.

الاستشارة الوراثية (فشل الإنطاف)

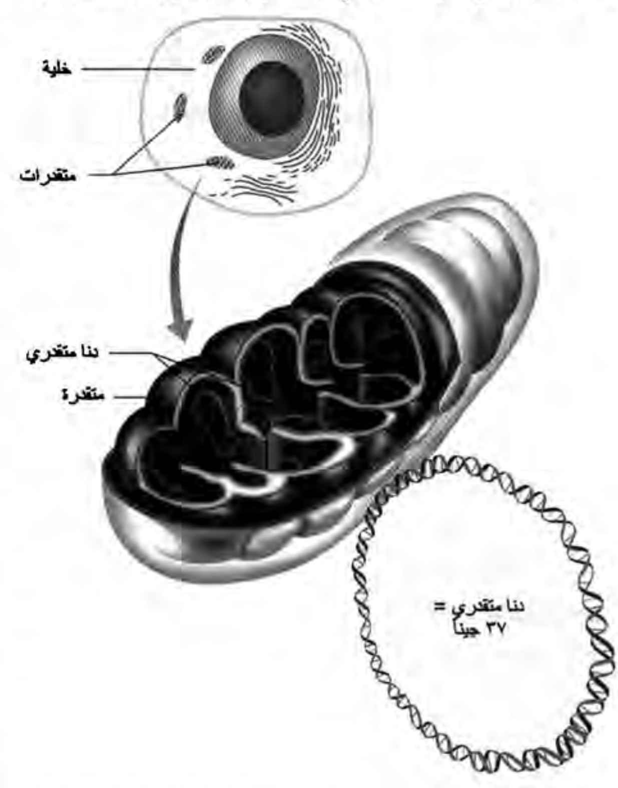
تورث متلازمة خبن الذراع الطويلة للصبغي Y كصفة مرتبطة بالصبغي الجنسي Y. لما كان الذكور المصابون بمتلازمة خبن الذراع الطويلة للصبغي Y يعانون العقم؛ فإن الخبون غالباً ما تكون جديدة de novo؛ أي لم تكن موجودة أصلاً في والد الرجل المصاب. وعلى الرغم من الضعف الشديد في الإنطاف spermatogenesis فقد أنجب بعض الذكور الذين لديهم خبن في مواقع عامل فقد النطاف AZF من تلقاء أنفسهم أحياناً أبناءً يعانون العقم، ويحدث هذا في نحو ٤٪ من الأزواج الذين يعانون قلة النطاف الشديدة إذا كانت الزوجة شابة وذات خصوبة مرتفعة جداً. وحين حدوث الحمل باستخدام الحقن المجهري فإن الأبناء الذكور يكون لديهم الخبن نفسه كما في الأب، مع ارتفاع خطر العقم لديهم. يجب ملاحظة أن بعض خبون الصبغي Y- بما في ذلك الخبن الأكثر شيوعاً (gr/gr)- لا تسبب بالضرورة العقم، ولكنها ليست سوى عامل اختطار risk factor له. لا يوجد لدى البنات لأب مصاب بمتلازمة خبن الذراع الطويل للصبغي Y أي خطورة لحدوث الاضطرابات الولادية أو العقم. إذا حدث الحمل بوساطة تقنيات الإخصاب المساعد مع إمكان حدوث متلازمة خبن الذراع الطويل للصبغي Y لدى الأجنة الذكور؛ يمكن استخدام تقنيات التشخيص قبل الولادة أو اختبارات قبل التعشيش preimplantation testing من أجل تحديد جنس الجنين ووجود الخبن على الصبغي Y.

الأمراض المتقدرية

محمد علي عجلوني

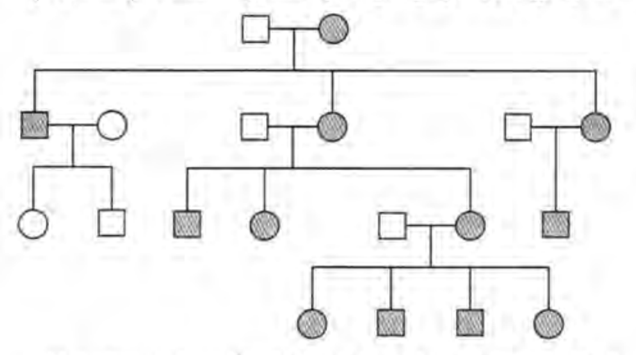
مقدمة:

في هيولى كل خلية مئات المتقدرات، وتحوي كل متقدرة نحو عشر نسخ من الصبغي المتقدري الدائري (الشكل ١).



الشكل (١): يبين الصبغي المتقدري الدائري وتوضعه في المتقدرة والهيولى.

تأتي كل متقدرات الفرد بما تحويه من الصبغيات المتقدرية عملياً من الأم، ومن هنا تبدي الاضطرابات المتقدرية الناجمة عن طفرات في المجين المتقدري طرازاً مميَّزاً للانتقال في العائلة حيث تُورِّث الأم المصابة المرض لجميع أطفالها، ولا خطر من نقل المرض من الأب المصاب لأطفاله (الشكل ٢).



الشكل (٢): شجرة نسب تبدي طراز الانتقال الأمومي لمرض متقدري تشير الدائرة المظللة إلى الأنثى المصابة والمربع المظلل إلى الذكر المصاب.

معدل طفرات دنا المجين المتقدري مرتفع، وتكون هذه الطفرات من النمط النقطي والطويل؛ إذ تحدث بمعدل أعلى عشر مرات من معدل حدوثها في دنا المجين النووي. يعتمد تأثير هذه الطفرات (أي النمط الظاهري) على موضع الطفرة ونمطها، ويعتمد أيضاً على نسبة الصبغيات المتقدرية المصابة بالطفرة إلى المتقدرات السليمة. تشيع في الأمراض المتقدرية ظاهرة التغاير النسيجي heteroplasmy التي تعني وجود بعض الصبغيات المتقدرية المصابة بالطفرة وبعض الصبغيات المتقدرية السليمة في كل متقدرة. وعدا ذلك؛ عند تتالي الانقسامات الخلوية يكون توزع المتقدرات عشوائياً بين الخلايا البنات بحيث تكون في كل خلية- ومن ثم في كل نسيج- نسب مختلفة من المتقدرات الطافرة والسليمة؛ مما قد يؤدي إلى ظهور طيف واسع من الأنماط الظاهرية للمرض الواحد في العائلة الواحدة.

المتقدرات عُضيَّات مهمة لإنتاج الطاقة، ولذلك يتفاوت محتوى الخلايا ومن ثم الأنسجة من المتقدرات بحسب حاجتها للطاقة، فمحتوى المتقدرات مرتفع في الجهاز العصبي المركزي والقلب والعضلات الهيكلية والكلية والغدد الصم والكبد؛ ومن هنا تتأثر هذه الأعضاء تأثراً رئيسياً حين يضطرب عمل المتقدرات.

الأمراض المتقدرية كثيرة، وقد وُصف ما لا يقل عن ٥٩ مرضاً متقدرياً، منها:

١) بيلة تفهة، الداء السكري، ضمور العصب البصري والصمم- الشكل المتقدري

diabetes insipedus¨ diabetes mellitus¨ optic atrophy¨ deafness (DIDMOAD)

٢) اعتلال عصب بصري وراثي لـ Leber ، الضمور البصري لـ Leber.

Leber hereditary optic neuropathy¨ Leber optic-atrophy (LHON)

٣) اعتلال عضلات متقدري، اعتلال دماغ، حماض لبني، نوبات شبيهة بالسكتة.

mitochondrial myopathy¨ encephalopathy¨ lactic-acidosis¨ stroke-like (MELAS) episopdes

٤) صرع رمعي عضلي تصحبه ألياف حمراء خشنة.

myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers-
(MERRF)

٥) شلل عين خارجي مترقٍ مزمن مع اعتلال عضلي.
- متلازمة Kearns-Sayre

٦) قلة كريات شاملة، حماض لبني، قصور بنكرياس في الغدد خارجية الإفراز في المعثكلة.
- متلازمة Pearson نقي/ بنكرياس

لا يُشَفَّر العديد من البروتينات المتقدرية من الجينات المتقدرية (وعددها ٣٧ جيناً)، بل من قبل جينات نووية (موجودة في الصبغيات النووية)، ويفسر ذلك حدوث أمراض متقدرية تنجم عن طفرات في جينات نووية، وتنتقل بطرز صبغية جسدية أو مرتبطة بالإكس، وليس بالطريق الأمومي. مثال ذلك مرض اعتلال العضلات والدماغ والقلب الطفولي المميت الذي يورث بطريقة صبغية جسدية متنحية في أكثر حالاته، وليس بطريقة أمومية. وهو ينجم عن عوز cytochrome oxidase C (المعقد IV complex IV) الذي يمثل الإنزيم الانتهائي للسلسلة التنفسية.

فالأمراض المتقدرية تنجم إما عن طفرات في المجين المتقدري؛ وإما عن طفرات في المجين النووي. في الواقع يتواسط الفسفتة التأكسدية oxidative phosphorylation في السلسلة التنفسية أربعة معقدات إنزيمية داخل متقدرية (المعقدات I-IV) وناقلا إلكترون متحركان (coenzyme Q وcytochrome C) التي تُولِّد ممال بروتون كيميائياً إلكترونياً يستخدمه المعقد V (ATP synthetase) لتوليد الـ ATP الضروري للوظيفة الخلوية الطبيعية. ويتطلب الحفاظ على الفسفتة التأكسدية تنظيماً منسجماً بين الجينات المتقدرية والنووية.

الدنا المتقدري هو جزيء دائري صغير (16.6 Kb) ثنائي الطاق جرت سَلْسَلَته بالكامل، ويحوي ٣٧ جيناً. والدنا النووي مسؤول عن تركيب نحو ٧٠ وُحيدة تنتقل إلى المتقدرات عبر بروتينات ناقلة chaperone تضمن اجتيازها إلى الغشاء المتقدري الباطن، وتُسهم في معالجتها وتجميعها بالشكل الصحيح. يمكن تقسيم أمراض الفسفتة التأكسدية المتقدرية ثلاث مجموعات: ١- عيوب الدنا المتقدري، ٢- عيوب الدنا النووي، ٣- عيوب التواصل بين الدنا المتقدري والدنا النووي. يتميز الدنا المتقدري من الدنا النووي بست مميزات: ١- راموز جيني genetic code مختلف عن راموز الدنا النووي، ٢- محشو بشدة بالمعلومات؛ لأنه لا يحوي إنترونات، ٣- معرض لمعدل طفرات تلقائية أعلى من معدلها في الدنا النووي، ٤- آليات الإصلاح فيه أقل فعالية مما في الدنا النووي، ٥- ينتقل عبر الأم، ٦- وجود ظاهرة التغاير النسيجي، وهي تنجم عن التوزع غير المتكافئ لجزيئات الدنا المتقدري السليم والطافر بين الخلايا؛ مما يسبب التغاير في الأعراض المرضية.

تضم الأمراض الناجمة عن عيوب المجين المتقدري العيوب في نقل الركيزة substrate، والعيوب في تأكسد الركيزة، والعيوب في حلقة كريبس Kreb's circle، والعيوب في السلسلة التنفسية والعيوب في نقل البروتين المتقدري.

يمكن كذلك تقسيم الأمراض الناجمة عن العيوب في الدنا المتقدري إلى العيوب المرافقة لطفرات نقطية والتي تنتقل بطراز أمومي (مثل متلازمات LHON, MELAS, MERRF, NARP)، والعيوب الناجمة عن خبون deletions أو ترفيلات duplications في الدنا المتقدري، والعيوب التي تدل على تبدل التواصل بين النواة والمتقدرات (متلازمة كيرنس - ساير KSS، متلازمة بيرسون Pearson، اعتلال الدماغ الوخيم النادر والمصحوب بفقر الدم وسوء الوظيفة المعثكلية، شلل العين الخارجي المترقي). وقد تنتقل هذه الاضطرابات في العائلة على نحو فرادي، أو صبغي جسدي سائد أو متنحٍ.

يمكن تصنيف الأمراض المتقدرية سريرياً بحسب الجهاز الرئيسي المصاب في:

١- اعتلال العضلات المتقدري mitochondrial myopathies:

ترافق العديد من الأمراض التي تصيب العضلات والدماغ وأعضاء أخرى اضطرابات في بنية المتقدرات ووظيفتها؛ إذ تسبب هذه الاضطرابات المتقدرية عيوباً في الاستقلاب الخلوي الهوائي وفي سلسلة نقل الإلكترون وفي حلقة كريبس Krebs. وبسبب وجود المتقدرات في كل الخلايا- باستثناء الكريات الحمر الناضجة- يُفضَّل استخدام مصطلح الاعتلال الخلوي المتقدري لتأكيد الطبيعة الجهازية المتعددة لهذه الأمراض. إن أفضل وسيلة لإظهار الاضطرابات البنيوية المتقدرية هي فحص خزعة عضلية بالمجهر الإلكتروني الذي يكشف تكاثراً لأعراف cristae شاذة الشكل تضم أعرافاً مُكَدَّسة أو دُوّامية whorled وبنى شبيهة بالبلورات paracrystalline تَشْغل الحيز بين الأعراف، وتتكون من إنزيم كرياتين كيناز CK. تُظهر الخزعات العضلية للولدان والرضع والأطفال إصابة أكثر وخامة في الخلايا البطانية للشعيرات capillaries داخل العضلية منها في

الألياف العضلية. وكثيراً ما ترافق هذه التبدلات الكيميائية النسيجية والبنيوية المستدقة ultrastructural المميزة طفرات نقطية في الجينات المتقدرية التي تنتج الرنا النقال المتقدريmt tRNA . ترافق الخبون deletions الكبيرة (Kb 7.4 في الدنا المتقدري (حجم النسخة الواحدة من الصبغي المتقدري Kb 16.5) عيوب في معقدات إنزيمات الأكسدة التنفسية المتقدرية. ولما كانت معظم وُحيدات subunits معقدات السلسلة التنفسية مُشَفَّرة في المجين النووي - وليس في المجين المتقدري - فمن الممكن مصادفة مرض متقدري يُتوارث بطراز صبغي جسدي مندلي لا بطراز أمومي.

حُدِّد العديد من الأمراض المتقدرية المتمايزة فيما بينها والتي تصيب على نحو رئيس العضلات المخططة أو العضلات والدماغ. ويمكن تقسيم هذه الزمرة من الأمراض إلى أمراض الليف الأحمر الخشن ragged red fiber (RRF) وإلى أمراض الليف الأحمر غير الخشن.

تضم أمراض الليف الأحمر الخشن متلازمة Kearns-Sayre ومتلازمة MELAS ومتلازمة MERRF ومتلازمات شلل العين الخارجي المترقي. أما أمراض الليف الأحمر غير الخشن؛ فتشمل اعتلال الدماغ لـ Leigh والضمور البصري الوراثي لـ Leber.

٢- اعتلالات الدماغ والعضلات المتقدرية mitochondrial encephalomyopathies:

مجموعة متغايرة من المتلازمات السريرية الناجمة عن أذيات جينية تُخلُّ بإنتاج الطاقة عبر الفسفتة التأكسدية. وتدل علامات هذه الاضطرابات وأعراضها على ضعف الجهاز العصبي والعضلي وأعضاء أخرى تجاه نقص الطاقة. ومن الملامح البارزة للاضطرابات المتقدرية علامات سوء وظيفة الدماغ والعضلات (نوب اختلاج، ضعف عضلي، إطراق، شلل عضلات العين الخارجية، التقهقر النفسي الحركي، فقد السمع، اضطرابات الحركة، الرنح ataxia) مع الحماض اللبني. كما قد ينجم عن الاضطرابات المتقدرية اعتلال العضلة القلبية والسكري.

يغلب أن تبدو في الأطفال المصابين باضطراب متقدري علامات متعددة البؤر متقطعة أو ناكسة-هادئة يرافقها غالباً مرض داغِل (دخيل أو عارض) intercurrent. وُصف العديد من هذه الاضطرابات على شكل متلازمات سريرية قبل فهم وراثياتها their genetics. يُذكَر منها متلازمة الصرع الرمعي العضلي مع الألياف الحمراء الخشنة ومتلازمة NARP (اعتلال عصبي، رنح، التهاب شبكية صباغي). من المهم أن يُعلم أن تشخيص الأمراض المتقدرية صعب جداً، فهي تتجلى غالباً بشكل تواليف combinations جديدة لعلامات وأعراض نتيجة للمعدل المرتفع لطفرات المجين المتقدري ولتفاوت وخامة المرض من شخص إلى آخر.

أ- اعتلال العضلات واعتلال الدماغ المتقدري، الحماض اللبني، النوبات الشبيهة بالسكتة (MELAS):

قد يكون الأطفال المصابون بـ MELAS طبيعيين خلال السنوات العديدة الأولى من العمر، ثم يظهر لديهم تدريجياً تأخر في التطور الحركي والمعرفي cognitive وقصر القامة. تتميز هذه المتلازمة السريرية بـ: ١- نوب متكررة شبيهة بالسكتة مكونة من خزل شقي أو علامات عصبية بؤرية أخرى مع أذيات أكثر ما تُشاهد بالتصوير الطبقي المحوري في الفصوص الخلفية الصدغية والجدارية والقذالية، ٢- حماض لبني و/ أو ألياف حمراء خشنة، ٣- اثنين على الأقل مما يلي: نوب اختلاج بؤرية أو معممة، خرف، شقيقة متكررة، قياء. تبدأ الأعراض قبل سن الخامسة عشرة، ويكون العمى الشقي أو العمى القشري أكثر التظاهرات شيوعاً. غالباً ما يرتفع بروتين السائل الدماغي الشوكي. وقد ترافق أيضاً تواليف متنوعة من عدم تحمل الجهد، الاعتلال العضلي، شلل العين، اعتلال الشبكية الصباغي، اعتلال العضلة القلبية الضخامي، عيوب توصيل قلبي، صمم، اعتلال الغدد الصم (الداء السكري)، سوء وظيفة الأنبوب الكلوي القريب. وأكثر الطفرات شيوعاً التي تسبب متلازمة MELAS هي طفرة MELAS 3243 الحادثة في الدنا المتقدري. الإنذار سيئ حين تكون المتلازمة متكاملة.

ب- الصرع الرمعي العضلي مع الألياف الحمراء الخشنة MERRF:

تتميز متلازمة MERRF بصرع رمعي عضلي مترقٍ، وباعتلال عضلي متقدري، ورنح مخيخي ورتّة ورأرأة. قد تبدأ الأعراض في الطفولة أو في سن البلوغ، وقد يكون سير المرض بطيء الترقي أو سريع التدهور. تضم الملامح الأخرى للمرض الخرف، وفقد السمع الحسي العصبي، وضمور العصب البصري، واعتلال الأعصاب المحيطية، والشَنَاج spasticity. تكون في عدد كبير من المرضى قصة عائلية للمرض وقصر قامة. تُوَرَّث هذه المتلازمة عبر الأم. تنجم ٨٠٪ من الحالات عن طفرة نقطية متغايرة نسيجياً؛ هي التغير من G إلى A في النوكليوتيد ذي الرقم ٨٣٤٤ من جين tRNALys المتقدري.

ج- متلازمة الاعتلال العصبي والرنح والتهاب الشبكية

الصباغي NARP syndrome:

تنجم هذه المتلازمة عن طفرة نقطية في النوكليوتيد ٨٩٩٣ في جين الوحيدة ٦ من ATPase.

يتجلى هذا المرض الموروث من الأم بأحد طرازين سريريين: ١- اعتلال عصبي، رنح، اعتلال شبكية صباغي، خرف، ٢- اعتلال دماغي طفولي وخيم يشبه متلازمة Leigh تكشف فيه بالفحص بالرنين المغنطيسي أذيات في النوى القاعدية.

متلازمة كيرنس- ساير Kearns-Sayre:

تتميز بالثلاثية المكونة من شلل العين الخارجي المترقي والتهاب الشبكية الصباغي وبدء الأعراض قبل سن العشرين وتنجم عن خبون في الدنا المتقدري. ولا بدّ كذلك من وجود واحد على الأقل مما يلي: إحصار القلب أو إصابة مخيخية أو ارتفاع بروتين السائل الدماغي الشوكي > ١٠٠مغ/دل. تكون معظم الإصابات فُرادية. تضم هذه المتلازمة ملامح غير نوعية؛ لكنها شائعة؛ وهي الخرف وفقد السمع الحسي العصبي واضطرابات غدية صماوية متعددة تشمل القامة القصيرة والداء السكري وقصور الدُّريقات hypoparathyroidism. الإنذار مُحتَفظ به، ويحدث التدهور على نحو مترقٍ وتحدث الوفاة في العقد الثالث أو الرابع من العمر.

اعتلال العضلات بعوز cytochrome c oxidase الرضيعي القابل للإصلاح:

هناك طفرات في الدنا المتقدري مسؤولة أيضاً عن شكل قابل للإصلاح لضعف عضلي عصبي وخيم ونقص توتر، وتنجم هذه الحالة عن الطفرة 14674 T>C mt-tRNAGlu المتجانسة نسيجياً والموروثة من الأم والمصحوبة بعوز cytochrome oxidase c (COX). تبدأ الأعراض عند الرضع المصابين في الأسبوع الأول من الحياة، وتتجلى بنقص توتر وضعف عضلي وخيم وارتفاع لاكتات المصل ارتفاعاً شديداً، ويغلب أن يحتاج المرضى إلى التهوية الآلية (الميكانيكية)؛ لكن الإطعام feeding لا يتأثر ولا التطور النفسي الحركي. تبدي الخزعات العضلية المأخوذة من المرضى في مرحلة الوليد الألياف الحمراء الخشنة RRF مع وجود عوز في فعالية COX. لكن هذه الموجودات تختفي خلال ٥-٢٠ شهراً عندما يشفى الأطفال تلقائياً. من الصعب تمييز هؤلاء الرضع من الرضع المصابين باضطرابات متقدرية مميتة قبل انتظار التحسن. آلية الشفاء غير واضحة؛ لكنها قد تكون ناجمة عن التحول التطوري في الرنا المتقدري في سن الرضاع. ترافق هذا الاضطراب من عوز COX القابل للإصلاح طفرة 14674 T>C mt-tRNAGlu فقط.

داء Leigh (اعتلال العضلات والدماغ الناخر تحت الحاد):

اضطراب تنكسي مترقٍ يتظاهر في سن الرضاع بمشاكل في الإطعام والبلع، وقياء وفشل نمو، ويرافقه حماض لبني. تشاهد بالـ MRI أذيات في جذع الدماغ أو في النوى القاعدية. ثمة أسباب جينية محددة عديدة لداء لاي Leigh تنجم عن طفرات في جينات الدنا النووي التي ترمز مكوِّنات السلسلة التنفسية. ينجم نحو ٣٠٪ من الحالات عن طفرات في الدنا المتقدري. وقد يكون تأخر التطور الحركي واللغوي واضحاً، والأعراض البارزة هي نوب الاختلاج المعممة والضعف ونقص التوتر والرنح والرعاش والعلامات الهرمية والرأرأة. يتميز المرض بالتنفس المتقطع الذي يرافقه تنهد أو نشيج، ويوحي ذلك بسوء وظيفة جذع الدماغ. وتتكون موجودات الـ CT أو MRI من مناطق توهين attenuation منخفض متناظرة ثنائية الجانب في النوى القاعدية وفي جذع الدماغ؛ إضافة إلى ارتفاع حمض اللبن بتنظير طيف المرنان المغنطيسي MR spectroscopy. تتكون الموجودات الباثولوجية من مناطق متناظرة بؤرية لنخر في المهاد thalamus والنوى القاعدية والمادة الرمادية السقيفية tegmental والمناطق حول البطينية وحول المَسالية periaqueductal لجذع الدماغ والأعمدة الخلفية للنخاع spinal cord. مجهرياً تبدي هذه الآفات الإسفنجية الشكل تكهفاً كيسياً مع خسارة عصبونات، وزوال الميالين وتكاثراً وعائياً. يكون ارتفاع لاكتات المصل مميِّزاً. ومع أن النظرة العامة للمرض سيئة؛ فقد تبدو في قلة من المرضى مراحل مديدة من الهدأة.

٣- اعتلالات الكبد المتقدرية:

تحوي الخلايا الكبدية كمية مرتفعة من المتقدرات؛ لأن الكبد- بسبب وظيفته في التركيب الحيوي وفي نزع السمية- يعتمد على نحو كبير على الأدينوزين ثلاثي الفسفات ATP. وقد تؤدي العيوب في الوظيفة المتقدرية إلى اختلال الفسفتة التأكسدية وإلى ارتفاع توليد الأكسجين التفاعلي وإلى اختلال السبل الاستقلابية الأخرى وإلى تفعيل آليات الموت الخلوي. ويمكن تقسيم اعتلالات الكبد المتقدرية إلى أولية؛ يكون فيها العيب المتقدري هو السبب الأولي للاضطراب، وثانوية؛ تتأثر فيها الوظيفة المتقدرية بأذية خارجية أو بطفرة جينية تصيب بروتينات غير متقدرية. وقد تنجم الاضطرابات المتقدرية الأولية عن طفرات تصيب الدنا المتقدري أو عن جينات نووية ترمز بروتينات أو عوامل مُتمِّمة

cofactors متقدرية- وتشمل الاضطرابات المتقدرية الثانوية الأمراض ذات السببيات غير الأكيدة كمتلازمة ري Reye - وعن الاضطرابات الناجمة عن ذيفانات داخلية أو خارجية المنشأ، أو عن أدوية أو عن معادن، وحالات أخرى قد تكون فيها الأذية التأكسدية المتقدرية مشاركة في إمراضية إصابة الكبد.

الوبائيات:

تصيب اضطرابات السلسلة التنفسية المتقدرية من كل الأنماط ١ من ٢٠٠٠٠ طفل أصغر من ١٦ سنة. ذُكرت الإصابة الكبدية عند نحو ١٠-٢٠٪ من المصابين بعيب السلسلة التنفسية.

حُددت أكثر من ٢٠٠ طفرة نقطية مُمرِضة، خبون، غروز، مُراتبات rearrangements تشمل الدنا المتقدري والنووي الذي يرمز البروتينات المتقدرية. للوراثيات المتقدرية صفات مميزة؛ لأن المتقدرات قادرة على نسخ replication، وانتساخ transcription وترجمة دناها على نحو مستقل. تحوي الخلية الكبدية النموذجية تقريباً ١٠٠٠ نسخة من الدنا المتقدري. وتحدث الفسفتة التأكسدية (عملية إنتاج الأدينوزين ثلاثي الفسفات) في السلسلة التنفسية المتوضعة في الغشاء المتقدري الباطن والتي تقسم إلى خمسة معقدات متعددة الإنزيمات: المعقدات من I إلى V.

تعبير الاضطرابات المتقدرية معقد، ويعرقل الدراسات الوبائية الصعوبات التقنية (التي تحدث في أثناء جمع العينات النسيجية الضرورية لوضع التشخيص الدقيق ومعالجتها) وتنوع التظاهرات السريرية وحقيقة أن معظم الاضطرابات تبدي وراثة أمومية مع انتفاذ متغير variable penetration. كما يبلغ معدل طفرات الدنا المتقدري عشرة أضعاف معدل طفرات الدنا النووي؛ وذلك بسبب غياب الإنترونات والهستونات الحامية وجهاز إصلاح فعال في المتقدرات. وتبدي الوراثيات المتقدرية أيضاً تأثير العتبة؛ أي إن نمط الطفرة المطلوبة لإحداث التظاهرات السريرية ووخامتها يتغيران بين الناس وبين الأجهزة في الفرد المصاب نفسه، ويُفَسَّرُ ذلك بمفهوم التغاير النسيجي heteroplasmy، فالخلايا والأنسجة تُؤوي دنا متقدرياً سليماً وطافراً بكميات متفاوتة بسبب التوزع العشوائي الحادث في أثناء الانقسام الخلوي.

التظاهرات السريرية لاعتلالات الكبد المتقدرية:

قد تؤثر عيوب الفسفتة التأكسدية في أي نسيج بدرجات مختلفة؛ علماً أنه كلما كان اعتماد النسيج على الطاقة أكثر كان تأثره أكبر. في الواقع يجب التفكير بمرض متقدري عند أي مريض من أي عمر تظهر فيه إصابة متعددة الأجهزة مترقية غير قابلة للتفسير بتشخيص محدد. تضم الشكاوى المعدية المعوية القياء والإسهال والإمساك وفشل النمو والألم البطني. ولبعض الاضطرابات المتقدرية تظاهرات معدية معوية مميزة. فمتلازمة بيرسون نقي/ معثكلة تتظاهر بفقر دم حديدي الأرومات وبقصور إفراز المعثكلة الخارجي، في حين يتظاهر اعتلال العضلات والدماغ العصبي المعدي المعوي المتقدري بانسداد معوي كاذب مزمن وبدنف. يراوح مجال التظاهرات الكبدية بين الركود الصفراوي المزمن وضخامة كبدية وتشمع وتنكس دهني إلى فشل كبد خاطف ووفاة.

أ- فشل الكبد الوليدي:

التظاهرة الشائعة لعيوب السلسلة التنفسية هي فشل الكبد الوخيم الذي يتجلى بيرقان ونقص سكر الدم واعتلال تخثري وخلل الوظيفة الكلوية وارتفاع أمونيا الدم، ويكون البدء في الأسابيع الأربعة الأولى من العمر. تضم الملامح الكيميائية الحيوية المفتاحية ارتفاعاً كبيراً في لاكتات المصل وارتفاع نسبة مولات mol اللاكتات إلى بيروفات المصل (> ٢٥ مل/مول)، وارتفاع نسبة β-hydroxybutyrate إلى acetoacetate. تكون الأعراض غير نوعية، وتشمل الوسن والقياء. يعاني معظم المرضى أعراضاً إضافية عصبية تضم ضعف المص، أو توقف النفس المتكرر أو الصرع الرمعي العضلي. تبدي خزعة الكبد تنكساً دهنياً دقيق الحويصلات، وركوداً صفراوياً، وتكاثر القنوات الصفراوية، ونفاد الغليكوجين، وفرط حمل الحديد. الإنذار سيئ.

السبب الأكثر شيوعاً لهذا الاضطراب هو عوز Cytochrome-c oxidase (المعقد IV).

ب - متلازمة ألبرس Alpers (أو متلازمة Alpers-Huttenlocher أو حثل السنجابية والاعتلال الكبدي):

تضم المعايير التشخيصية لهذه المتلازمة النوب المعندة من النموذج المختلط والتي تشمل مكوناً بؤرياً إضافة إلى التقهقر النفسي الحركي الذي يكون نوبياً، ويُثار بعداوى داغلة intercurrent وباعتلال كبدي مع فشل كبد حاد أو دون ذلك. تتظاهر متلازمة ألبرس - بدءاً من سن الرضاع حتى سن الثامنة - بنوب اختلاج وبنقص توتر وبصعوبة إطعام وبتراجع التطور النفسي الحركي وبالرنح. كما يتضخم الكبد، ويظهر اليرقان، ويكون ترقي الفشل الكبدي أبطأ مما في عوز Cytochrome-c oxidase.

يورث المرض بطراز صبغي جسدي متنحٍ، وينجم عن طفرات في الوحيدة التحفيزية لجين PLOG الدنا المتقدري.

ج- متلازمة النفاد المتقدري mitochondrial depletion في سن الرضاع:

تتميز هذه المتلازمة بنقص شديد في الفعالية الأكسدية للإنزيمات في معظم المعقدات الخمسة أو فيها كلها؛ إضافة إلى الضعف العضلي المنتشر، وقد تبدو في الولدان والرضع الصغار إصابة جهازية متعددة. وتحدث المتلازمة بعدة أشكال: اعتلال عضلات، اعتلال عضلات ودماغ، اعتلال دماغ وكبد، اعتلال دماغ وأمعاء. كما قد يحدث أيضاً اعتلال عضلة قلبية. تنجم متلازمة ألبرس Alpers المتجانسة جينياً عن طفرات في جين POLG1. كما حُددت جينات أخرى عديدة، معظمها في الأشكال متأخرة البدء، ومن هنا يكون النفاد المتقدري متلازمة؛ وليس مرضاً مفرداً.

د - متلازمة Pearson نقي / معثكلة:

تسمى أيضاً فقر الدم حديدي الأرومات sideroblastic مع تشكل فجوات في الخلايا النقوية وسوء وظيفة الغدد خارجية الإفراز المعثكلية (البنكرياسية).

تنجم هذه المتلازمة الفُرادية sporadic عن خبن كبير متغير الحجم يشمل عدة جينات متقدرية متجاورة تسبب أعواز المعقدات I و III. يمكن كشف الطفرة سواء في أرومات ليفية fibroblasts المريض المزروعة أم في كريات بيض الدم المحيطي. تبدأ أعراض هذا الاضطراب المميت في سن الوليد أو الرضاع بفشل نمو وفقر دم وخيم كبير الكريات معتمد على نقل الدم وقلة عدلات وصفيحات متفاوتة الشدة. في سن الطفولة يعاني المرضى سوء امتصاص بسبب تليف المعثكلة والضمور العنبي والزغابي في الأمعاء الدقيقة؛ وفيما بعد الداء السكري المعتمد على الإنسولين كما قد يعاني المرضى حماضاً لبنياً وضعفاً في العضلات الدانية ضعفاً مترقياً. تشمل الإصابة الكبدية ضخامة الكبد، والتنكس الدهني، والتشمع، ويحدث فشل الكبد والوفاة قبل سن الرابعة. ومن المظاهر السريرية الأخرى الحماض الأنبوبي الكلوي، الحساسية المفرطة للضوء، موه الجنين hydrops fetalis، اعتلال البصر في مرحلة متأخرة من تطور المرض، رعاش، رنح، شلل العين الخارجي، اعتلال شبكية صباغي. ويفيد في التشخيص كشف بيلة حمض methylglutaconic.

هـ - متلازمة الضمور الزغابي:

يتجلى المرض عند الأطفال المصابين بقهم وخيم وبقياء وإسهال مزمن وبضمور زغابي في الأمعاء في السنة الأولى من العمر. تشمل الإصابة الكبدية ارتفاعاً خفيفاً في الأمينو ترانسفيراز وضخامة كبدية وتنكساً دهنياً. يسوء الحماض اللبني مع تسريب السوائل مرتفعة الدكستروز وريدياً أو مع التغذية المعوية. يتحسن الإسهال بعمر ٥ سنين، يصاحب ذلك عودة خزعات الزغابات المعوية إلى الوضع السوي. فيما بعد يصاب المرضى بالتهاب شبكية صباغي، ورنح مخيخي، وصمم حسي عصبي، وضعف العضل الداني، والوفاة محتملة الحدوث في آخر العقد الأول. يعزى المرض إلى مراتبة في الدنا المتقدري. كما وُجد عوز المعقد II في عضلات المرضى.

و - متلازمة Gracile:

أكثر الملامح السريرية أهمية في هذه المتلازمة هي بطء النمو الجنيني (انخفاض وزن الولادة الشديد) وبيلة حموض أمينية وركود صفراوي وفرط حمل الحديد وحماض لبني وخيم ووفاة مبكرة. يُبدي فحص الكبد نسجياً تنكساً دهنياً دقيق الحويصلات وركوداً صفراوياً مع تراكم حديد غزير في الخلايا الكبدية وخلايا كوبفر. ينقص محتوى الكبد من الحديد مع تقدم العمر على نحو متزامن مع ازدياد التليف والتشمع. كما يلاحظ اضطراب نواقل الأمين والتخثر، لكن يبدو أن سبب الوفاة متعلق بنفاد الطاقة أكثر من ارتباطه بفشل الكبد. يموت نحو نصف المرضى في أول أسبوعين من العمر.

ز - طفرات في جينات عوامل الإطالة elongation والترجمة النووية:

تسبب طفرة عامل الاستطالة EFG1 (جين GFM1) فشل نمو الجنين وحماضاً لبنياً وخللاً في وظيفة الكبد التي تترقى إلى فشل كبد ووفاة. ولقد حُدِّدت طفرات في جينات عوامل الترجمة النووية لمعقدات إنزيمات السلسلة التنفسية على أنها سبب فشل الكبد الحاد الذي يتظاهر منذ اليوم الأول من الحياة حتى الشهر السادس. ويشابه عجز السلسلة التنفسية هذا متلازمة نفاد الدنا المتقدري.

ح - متلازمة ري Reye syndrome:

هي أحد أشكال اعتلالات الكبد المتقدرية الثانوية، تنجم عن سمية الكبد بالمعادن أو الأدوية أو الذيفانات أو مستقلبات داخلية المنشأ. يرافق هذه المتلازمة - التي أصبحت غير شائعة- ملامح باثولوجية تتميز بتنكس دهني في الأحشاء (تنكس دهني دقيق الأوعية) وشذوذات متقدرية وملامح كيميائية يرافقها اضطراب الاستقلاب المتقدري.

تصادف متلازمة ناكسة شبيهة بمتلازمة ري عند الأطفال المصابين بعيوب جينية في جينات تأكسد الحمض الدهني،

مثل أعواز ناقل كارنيتين الغشاء الهيولي. وتتظاهر هذه الاضطرابات باعتلال دماغي ناقص سكر الدم وناقص الكيتون، وتورث بطراز صبغي جسدي متنحٍّ؛ تسبق تظاهرات المرض السريرية عدوى فيروسية - والتي يبدو أن المريض قد شفي منها - ويبدء حاد لقياء، واعتلال دماغ. قد تترقى هذه الأعراض العصبية بسرعة إلى نوب اختلاج وسبات ووفاة. يكون اضطراب الوظيفة الكبدية ثابتاً عند تطور القياء. تنجم الوفاة عن ارتفاع الضغط داخل القحف وفتق الدماغ.

وقد تنجم اضطرابات الوظيفة المتقدرية المكتسبة أيضاً عن تناول عدد من الأدوية والذيفانات مثل حمض الفالبروئيك والسيانيد والأميودارون وكلورامفينيكول والحديد وأنتيميسين A والذيفان المُقيء لـ Bacillus cereus ومضاهئات النوكليوزيد.

٤- أمراض العين المتقدرية:

أ- اعتلال العصب البصري الوراثي لليبر(LHON) Leber Hereditary Optic Neuropathy:

يتميز بفقد الرؤية المركزية فقداً مفاجئاً، يحدث في العقدين الثاني والثالث من الحياة، ويصيب على نحو رئيسي الذكور الشباب (٨٥٪ من المرضى على الأقل ذكور شباب)، ويعتقد أن عاملاً مرتبطاً بالصبغي X يعدل تعبير الطفرة النقطية في الدنا المتقدري. ويحدث اعتلال أوعية دقيقة يُشاهد فيها توسع الشعيرات حول الحليمية المميز ليس فقط في المرحلة قبل الأعراضية للعيون المصابة؛ وإنما أيضاً عند عدد مرتفع من النسل غير الأعراضي في الخط الأنثوي. ويسم mark التبيغ (الاحتقان) hyperemia والوذمة الطور الحاد من فقد البصر. وتصاب عادة عين واحدة قبل الأخرى. يظهر أيضاً لدى المريض فقد الحقل البصري واعتلال في رؤية الألوان، ويظهر مع الزمن ضمور في العصب البصري وفقد البصر المترقي. ويصبح الاعتلال الوعائي المتعرج أقل وضوحاً، مع أن الوظيفة البصرية تبقى بعد الفقد الأولي مستقرة stable عموماً؛ فقد يحدث شفاء جزئي أو تام عند نسبة تصل حتى ٣٠٪ من الأفراد المصابين. وقد يحدث هذا الشفاء بعد سنين أو عقود بعد النوبة الأولى من فقد البصر المفاجئ. يميز الاعتلال الوعائي حول الحليمي وغياب الهدأة remission قصيرة الأمد ودرجة التناظر بين معظم حالات داء ليبر وبين حالات التهاب العصب البصري الذي يحدث في التصلب العديد.

يورث اعتلال العصب البصري لليبر أمومياً، وينجم عن طفرة في الدنا المتقدري، وقد تصادف عند الأفراد المصابين أيضاً اضطرابات في العضلات الهيكلية والقلبية.

ب- شلل العين الخارجي المترقي الفرادي المصحوب بألياف حمراء خشنة RRF:

حالة حميدة السير السريري تتميز بشلل عيني يبدأ في سن اليفع أو بداية مرحلة البلوغ وإطراق وضعف في عضلات حزام الطرف الداني. المتلازمة بطيئة الترقي، وترافقها حياة طبيعية نسبياً. تبدي خزعة العضلات أليافاً حمراء خشنة ragged red fibers (RRF) وأليافاً سلبية إنزيم cytochrome c oxidase (COX). يُلفى لدى ٥٠٪ من المرضى خبون في الدنا المتقدري ومن دون قصة عائلية.

٥- الصمم المُحدَث بالأمينوغليكوزيدات AID:

صمم حسي عصبي مترقٍ تُحدثه غالباً صادات الأمينوغليكوزيدات. طفرة الدنا المتقدري الأكثر تواتراً التي تسببه هي طفرة A1555G التي تحدث في جين rRNA. الطفرة موجودة في كل الخلايا والمتقدرات، وينتقل المرض بطراز أمومي.

هناك صمم حسي عصبي لا متلازمي تسببه طفرة أخرى في الجين السابق نفسه؛ وهي طفرة A7445G.

استقصاء الأمراض المتقدرية:

يبدأ استقصاء investigation الاعتلالات الخلوية المتقدرية بلاكتات المصل، لا يرتفع حمض اللبن في جميع الاعتلالات الخلوية المتقدرية؛ لكن النتيجة الطبيعية ليست بالضرورة مُطمئنة. وترتفع لاكتات السائل الدماغي الشوكي في بعض الحالات التي تكون فيها لاكتات المصل طبيعية؛ ولا سيما إذا كانت هناك علامات سريرية لاعتلال دماغي. وغالباً ما يرتفع حمض ٣-methylglutaconic في المصل في الاعتلالات الخلوية المتقدرية عموماً، وقد ظهر ذلك في أكثر من ٥٠ طفرة جينية مختلفة؛ ولذلك يُعدّ مقياساً جيداً للاستقصاء، فمن النادر أن يرتفع في أمراض استقلابية أخرى. وقد يرتفع هذا المُنتَج أيضاً في البول. كما يجب معايرة الإنزيمات الكبدية (transaminases) في الدم، وإجراء التقييم القلبي. تُحدِّد التحاليل الجزيئية في الدم التي تشخص الأمراض المتقدرية الشائعة - والتي طفراتها النقطية في الدنا المتقدري معروفة- العديد من الاعتلالات الخلوية المتقدرية التي تتجلى أعراضها عند الكهول adults أو اليافعين adolescen ويتواتر أقل عند الأطفال وأقل عند الأطفال الصغار. وقد يكشف مرنان MRI الدماغ مناطق زائدة الكثافة في النوى القاعدية. وقد يكشف التنظير الطيفي بالمرنان المغنطيسي MR spectroscopy قمة لاكتات

مرتفعة. توفر خزعة العضلات الدليل الأفضل لجميع الاعتلالات العضلية المتقدرية، ويجب أن يشمل الفحص الكيميائي النسيجي الإنزيمات الأكسدية، والفحص بالمجهر الإلكتروني، والمقايسة الكيميائية الحيوية الكمية لمعقدات إنزيمات السلسلة التنفسية وتميم الإنزيم coenzyme- Q10 Q10. يمكن أيضاً تحليل النسيج العضلي من أجل الدنا المتقدري. وقد يؤثر العديد من الاضطرابات المتقدرية في خلايا شوان وفي محاوير الأعصاب المحيطية، وتتجلى سريرياً باعتلال عصبي، ومن هنا يمكن قياس سرعات توصيل العصب الحسي والحركي عند مرضى مُنتَقين. تُطلب خزعة العصب الربلي sural؛ إذا كان الاعتلال العصبي هو العرض المسيطر، ولم يكن التشخيص واضحاً بالاستقصاءات الأخرى.

المعالجة:

لا علاج فعالاً للاعتلالات الخلوية المتقدرية؛ لكن يغلب تجربة مخلوطات cocktails متنوعة من الأدوية في محاولة لتجاوز هذا العجز الاستقلابي. وتتكون مكونات الخليط العلاجي من الكارنيتين الفموي والريبوفلافين وتميم الأنزيم Q10 وفيتامين C وفيتامين E، ومضادات تأكسد أخرى. وعلى الرغم من بعض التقارير الشفهية المُشجِّعة؛ لم تثبت الدراسات الدقيقة نجاعة هذه العلاجات.

الأمراض الوراثية الفرادية

محمد علي عجلوني

تضم هذه المجموعة عدداً من الأمراض والمتلازمات والروابط والمتواليات، أهمها:

١ - قصور الدرقية الخلقي

تحدث كل أشكال قصور الدرقية الخلقي بمعدل ١ / ٤٠٠٠ في كل أنحاء العالم. وشيوعها في الإناث ضعف شيوعها في الذكور.

التصنيف المورفولوجي:

١- الغدة الدرقية المُنتبذة هو التشوه الأكثر شيوعاً، وأكثر ما يشاهد في قاعدة اللسان.

٢- غياب الدرقية.

٣- نقص تنسج الدرقية (غياب جزئي).

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- المرض فرادي في معظم الحالات.

٢- حُددت في ٢٪ من الحالات عوامل جينية تسهم في خلل تكوُّن الدرقية مع قصة عائلية إيجابية:

- في جين مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية TSH.
- في عوامل الانتساخ: TTF1، TTF2، PAX8.

مرضيات pathology قصور الدرقية:

١- يؤلف اضطراب تطور الغدة الدرقية ٨٥٪ من الحالات، ويتجلى بغياب الدرقية أو نقص تطورها، مع فشل أو هجرة طبيعية.

٢- يؤلف اضطراب تركيب الهرمون الدرقي ١٠-٢٠٪ من الحالات، وينجم عن أسباب متعددة، منها نقص استجابة مستقبلة TSH، وعيوب نقل اليود من الدوران إلى داخل الخلايا الدرقية، وعيوب نقل اليود من الخلايا الدرقية إلى لمعة الجريب الدرقي الذي يرافقه غالباً صمم في الأذن الداخلية (متلازمة بندريد، سلعة درقية مع صمم حسي عصبي)، وعيوب اليودنة iodination وتركيب يودوتيرونين، وعيوب تدوير recycling اليود.

٣- السببيات المركزية لقصور الدرقية الخلقي: اضطرابات تطور وظيفة الوطاء و/أو النخامى.

٤- الشكل العابر لقصور الدرقية الخلقي:

أ- يكشف في ٥-١٠٪ من الولدان الذين أجري لهم التحري عن قصور الدرقية.

ب- يؤلف نحو ٥٪ من حالات قصور الدرقية الخلقي.

ج- سببياته: عبور الأضداد الحاصرة blocking antibodies عبر المشيمة من أمهات مصابات بقصور درقية مناعي مزمن، أو تناول الحامل مضادات الدرقية، أو نقص اليود في قوت الأم.

٥- متلازمة داون: يحدث قصور الدرقية الخلقي في المصابين بمتلازمة داون أكثر ٢٨ مرة مما يحدث في عموم السكان.

٦- تنجم إمراضية التخلف العقلي في المصابين بقصور الدرقية عن الدور المركزي لهرمونات الدرقية في تطور الدماغ الذي يحدث خلال الحياة الجنينية، وفي الفترة المبكرة بعد الولادة حتى السنة الثانية أو الثالثة من العمر.

الأعراض السريرية:

يكون معظم الولدان لاعرضيين. أما في خلل تكون الدرقية الوخيم، أو غياب الدرقية التام فتتجلى الأعراض بصعوبة الإرضاع، الإمساك، قصور النمو، صوت بكاء خشن. أما أعراض الرضع والأطفال المصابين فهي قصور النمو، نقص التوتر العضلي، نقص النشاط، نُوام lethargy، يرقان مديد، بطء القلب، برودة، جلد ثخين منتفخ جاف، شعر مبعثر. يكون مظهر الوجه والقحف مميزاً: ملامح وجهية خشنة، انتفاخ العينين، وذمة مخاطية، توسع اليوافيخ، أنف عريض مسطح، تباعد عينين كاذب، لسان كبير يبرز من الفم (الشكل ١).



الشكل (١): رضيعة مصابة بقصور درقية خلقي. يلاحظ بروز اللسان، تباعد العينين، وذمة مخاطية في الوجه والأطراف.

التشخيص:

عيار هرمون TSH، تخطيط الصدى.

التوعية الوراثية:

١- اختطار النكس:

أ- عند شقيق المصاب اختطار النكس منخفض في الحالات الفرادية ونسبة ٢٥٪ في الحالات المتنحية، ومنخفض في الحالات السائدة ما لم يكن أحد الوالدين مصاباً.

ب- عند ذرية المريض: اختطار النكس منخفض في الحالات الفرادية وفي الحالات المتنحية ما لم يكن الزوج حاملاً للطفرة المتنحية. ويكون اختطار نكس قصور الدرقية الخلقي ٥٠٪ إذا كان من النمط السائد.

٢- التشخيص قبل الولادي:

أ- بالفحص بتخطيط الصدى، وباعتيان الدم الجنيني عبر الجلد لكشف الدُراق goitre الجنيني.

ب- بزل السلى :amniocentesis لتحديد تركيز TSH، ويجرى في الثلث الثاني من الحمل عند زوجين معروف أن لديهما عيباً إنزيمياً يؤثر في تشكل اليود (تركيب تيرونين اليود). يكون تركيز TSH في الجنين المصاب مرتفعاً على نحو واضح نسبة إلى سن الحمل.

ج- التشخيص الجيني ممكن بسَلسَلة إكسونات مُنتقاة مأخوذة من السائل السلوي شريطة أن تكون الطفرة محددة مسبقاً في مخبر بحثي.

التدبير:

بإعطاء صوديوم ل- تيروكسين مع مراقبة دورية للجرعة.

٢- اعتلال المضغة السكري diabetic embryopathy

ويسمى أيضاً متوالية خلل التنسج الذيلي (caudal dysplasia sequence)، أو يسمى متلازمة التقهقر الذيلي (caudal regression syndrome).

تتألف المتوالية من نقص تطور العجز والفقرات القطنية ومن تخرب النخاع. وهي تشيع في ولدان الأمهات السكريات، ويقدر تواتر التشوهات الخلقية بين ذرية الأمهات المصابات بالسكري المعتمد على الإنسولين بين ٣ و٦٪ من جميع المولودين مسبباً زيادة من ٢-٣ أضعاف نسبتها في المولودين لأمهات غير سكريات.

سببيات المرض:

مجهولة، لكن هناك فرضيات منها إمُساخية teratogenicity السكري الأمومي عند الإنسان. كما يفترض وجود آليات إمراضية مُحتملة يغلب أن تكون متعددة العوامل.

وراثيات المرض:

المرض فرادي في أغلب حالاته، وقد ذُكرت حالات عائلية قليلة.

المظاهر السريرية:

تتفاوت شدة الأعراض بين المرضى، وتشمل نقص تطور العَجُز الذي قد يصل إلى الفقرات القطنية، غياب جسم العجز مما يؤدي إلى تسطح الأليتين، قصر الفَلْح بين الأليتين، تخرب القسم القاصي من النخاع، مما يسبب اعتلالاً عصبياً يتفاوت بين سلس البول والبراز إلى غياب تعصيب شامل وقصر القطعة السفلية للجسد (الشكل ٢) ناجم عن نقص حركة الساقين من منشأ عصبي. يسهم الوقوع incidence المرتفع لغياب الكلية الأحادي الجانب بالاشتراك مع الجزر الحالبي- المثاني في حصول قصور كلوي مزمن.

يرافق الحالات الوخيمة ثني الوركين وتبعيدهما، ووَتَرات مأبضية popliteal webs بسبب نقص الحركة. كما يشيع الحنف القفدي الفحجي Talipes equinovarus والرَوح العقبي calcaneovalgus.

التوعية الوراثية:

١- اختطار حصول التشوهات الخلقية في رضع الأمهات المصابات بالسكري المعتمد على الإنسولين:



الشكل (٢): وليد ذكر مصاب بمتوالية التقهقر الذيلي. يلاحظ الطول الطبيعي للقطعة العلوية للجسد وقصر القطعة السفلية مع الوترة المأبضية.

أ- الاختطار النسبي relative risk (لكل ١٠٠ ولادة حية):

- لحصول تشوهات كبيرة: ٧,٩ ٪.
- لحصول تشوهات كبيرة في الجملة العصبية المركزية (ج ع م): ١٥,٥ ٪.

ب- الاختطارات المطلقة absolute risks (في كل ١٠٠ مولود حي):

- لحصول تشوهات كبرى: ١٨,٤ ٪.
- لحصول تشوهات كبرى في ج ع م: ٥,٣ ٪.
- لحصول تشوهات قلبية وعائية كبرى: ٨,٥٪.

٢- اختطار حدوث تشوهات خلقية في رضع أمهات مصابات بالسكري الحملي تطلّبن استعمال الإنسولين في الثلث الثالث من الحمل:

أ- الاختطار النسبي: يزيد خطر حدوث تشوه كبير في الجهاز القلبي الوعائي في الرضع لأمهات سكريات بنسبة ٢٠ مرة عما هو في الأمهات غير السكريات.

ب- الاختطار المطلق: ٩,٧٪ .

٣- التشخيص قبل الولادي:

أ- بمعايرة الهيموغلوبين السكري HbA1c في الحامل في الثلث الأول من الحمل. فإذا كان أعلى من ٨ كان احتمال حصول تشوه كبير في الجنين مرتفعاً على نحو واضح.

ب- بتحديد ألفا فيتو بروتين في مصل الأم لتحري وجود عيب في الأنبوب العصبي في الجنين.

ج- تخطيط الصدى للبحث عن تشوهات الجنين واضطراب نموه.

التدبير:

ضبط السكر قبل الحمل وفي أثنائه. توليد الجنين بين الأسبوعين ٣٥ و٣٧ من الحمل بعملية قيصرية، ووضع الوليد في العناية المركزة من أجل الرعاية المكثفة.

٣- الوَحْمة الخلقية العملاقة ميلانية الخلايا giant congenital melanocytic nevus

أحد أدواء الأورام العابية hamartomatosis المرتبطة بالخلية الميلانية في الجلد والأم الحنون العنكبوتية pia mater-arachnoid. وهي آفة خَلقية مُشَوِّهة، تحمل في طياتها احتمال الاستحالة إلى ميلانوم في الجلد. يقدر وقوع الوحمة العملاقة (قطرها أكبر من ٢٠ سم) بـ١ / ٢٠٠٠٠ ولادة حية. أما وقوع وحمة لباس الحمّام bathing suit distribution فيقدر بـ ١/ ٥٠٠٠٠٠ ولادة حية.

سببيات المرض:

طفرات جسدية في جين NRAS، كما أُثبت فقدُ تخالف الألائل loss of heterozygosity في الجين نفسه في الحالات التي تطورت إلى ميلانوما. يتساوى حدوث المرض بين الجنسين.

الأعراض السريرية:

١- الوحمات ميلانينية الخلايا الخلقية:

تكاثر حميد في الخلايا الميلانينية الجلدية، يتظاهر سريرياً حين الولادة ويصبح واضحاً في الأسابيع الأولى بعدها، ويصيب تقريباً ١٪ من كل الولدان. يختلف حجم الوحمة ميلانينية الخلايا الخلقية بين وليد وآخر، وتصنف بحسب حجمها إلى: صغيرة (قطرها أقل من ١,٥ سم)، متوسطة (قطرها ١,٥-٢٠ سم)، كبيرة أو عملاقة (قطرها أكبر من ٢٠ سم).

تكون وحمة الخلية الميلانية العملاقة في بداية التظاهر على شكل لطخات مسطحة بنية اللون أو سوداء - بنية، وقد تصبح مع تقدم العمر مرتفعة تؤلف مظهراً مبقعاً وسطحاً عقيدياً. أكثر ما تتوضع الوحمات على الجذع حيث يسيطر توزع لباس الحمام، ثم الرأس والأطراف. وتكون محدودة بالجلد (الشكل٣).



الشكل (٣): الوحمة العملاقة ميلانينية الخلايا من نمط لباس الحمام.

من الشذوذات المرافقة للوحمة العملاقة التَمَلُّن melanosis الجلدي العصبي الذي يتميز بوجود تكاثرات حميدة أو خبيثة في الخلايا الميلانينية في الجملة العصبية المركزية، كما يمكن ملاحظة هذا التملن العصبي بوجود وحمات أصغر إذا كان عددها ثلاث وحمات فأكثر. من تظاهرات التملن الجلدي العصبي موه الدماغ والنوب وتأخر التطور وشلول الأعصاب القحفية والنخاع المشدود. كما قد يرافق الوحمات - ولا سيما العملاقة منها - تشوه «داندي - ووكر»، والدماغ الأملس وكثرة الأصابع وداء هيرشبرونغ.

المرض مشوّه عادة، وتحمل الوحمة العملاقة اختطار تطورها إلى ميلانوما خبيثة بنسبة تراوح بين ٤ و٤٢٪ (بزيادة ١٤ مثلاً لحدوث ميلانوما جلدية وخارج جلدية في غير المصابين بالوحمة العملاقة).

التشخيص:

بالخزعة وتصوير الدماغ بالمرنان.

التدبير:

يوصى بالاستئصال الجراحي المبكر والتام بسبب اختطار الخباثة الذي يمتد مدى الحياة. ويختلف الإجراء الجراحي والتجميلي بحسب حجم الوحمة وتوضعها. ولم ينجح العلاج بالليزر بسبب عمق الإصابة.

التوعية الوراثية:

يزداد اختطار إصابة شقيق المريض بنسبة غير محددة بالضبط، كما يزداد احتمال إصابة ذرية المريض بنسبة غير محددة أيضاً.

لم يذكر حصول تشخيص قبل ولادي للوحمات الخلقية، لكنه ممكن بتنظير الجنين.

٤- الودانة Achondroplasia

هي خلل في التنسج الغضروفي chondrodysplasia، يقترب تواترها من ١/١٥٠٠٠ ولادة حية. تتكون المتلازمة من أطراف قصيرة، انخفاض جسر الأنف، تضيق ذيل قناة السيساء.

وراثيات المرض:

يورث المرض بطريقة صبغية جسدية سائدة، لكن أكثر من ٩٠٪ من الحالات فرادية تنجم عن طفرة جديدة مرتبطة بتقدم عمر الأب. حُدّد في جميع المرضى المصابين بالودانة وجود طفرات في الجين المرمز لمستقبلة عامل نمو الأرومة الليفية fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) المتوضع في 4p16.3. أظهرت إحدى الدراسات وجود طفرة واحدة من نمط الاستبدال في كل حالات الوراثة، مما يفسر التماثل الشديد للنمط الظاهري بين المرضى.

المظاهر السريرية:

القامة قصيرة، يبلغ وسطي طول الكاهل الذكر ١٢٤ ± ٦,٥ سم، والأنثى ١٣١ ± ٩,٥ سم. الرأس كبير megalocephaly، الثقبة العظمى foramen magnum صغيرة، جسر الأنف منخفض والجبهة بارزة، الأجسام الفقرية مكعبة الشكل صغيرة ذات سويقات pedicles قصيرة، وتضيق المسافات بين السويقات القطنية تضيقاً مترقياً، قَعَس lordosis قطني، حُداب kyphosis قطني صدري خفيف، صغر جناحي الحرقفة مع ضيق الثلمة الوركية الكبيرة، قصر العظام الأنبوبية ولا سيما العضدين، يد صغيرة تشبه الرمح ثلاثي الشعب trident، وتكون الأصابع متشابهة في الطول، والسلاميات الوسطى والدانية قصيرة، عنق الفخذ قصير، حركة بسط المرفق محدودة. كما يعاني المرضى نقصَ توتر خفيفاً في العضلات، ويغلب أن يكون التطور الحركي بطيئاً على الرغم من أن الذكاء يكون طبيعياً عادة (الشكل ٤).



الشكل (٤): رضيع مصاب بمتلازمة الودانة. يلاحظ كبر الرأس، بروز الجبهة، قصر العضدين، أصابع قصيرة تشبه الرمح ثلاثي الشعب.

التوعية الوراثية:

١- اختطار عودة المرض عند شقيق المريض منخفض جداً إذا كان الوالدان سليمَين.

٢- اختطار عودة ظهور المرض عند شقيق المريض ٥٠٪ إذا كان أحد الوالدين مصاباً.

٣- اختطار ظهور مرض الودانة في ذرية المريض ٥٠٪.

٤- التشخيص قبل الولادة:

أ- تخطيط الصدى قبل الولادة: يُظهر نقصاً في نمو الأطراف عن المعدل، وزيادة في القطر بين الجداريين، وانخفاض جسر الأنف وذلك في الثلث الثالث من الحمل.

ب- التشخيص الجزيئي قبل الولادي ممكن حين الشك في التشخيص.

ج- التدبير: عرضي وأدوات مساعدة خاصة، كتعديل المقاعد لتلائم صغر حجم المريض، وجراحة تقويمية للحداب.

٥- متلازمة برون بيلي prune- belly syndrome

تتألف المتلازمة من غياب عضلات البطن وتشوهات السبيل البولي واختفاء الخصيتين. يقدر الوقوع بـ ١/٣٥٠٠٠-٥٠٠٠٠ ولادة حية.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- جميع الحالات فرادية مجهولة السبب.

٢- الإمراضية: ينجم نقص تنسج جدار البطن عن أذية غير نوعية نتيجة توسع بطن الجنين. ينجم توسع بطن

الجنين عن انسداد السبيل البولي، وهو السبب الأكثر شيوعاً للمتلازمة. كما يسبب انسداد الإحليل توسع مثانة الجنين مما يُضعف عضلات جدار البطن.

الملامح السريرية:

ثمة طيف واسع لوخامة المرض. يحدث نحو ٩٥٪ من الحالات في الذكور. يسمى وجه المريض وجه Potter، وهو يتميز بصغر الفك السفلي، وتباعد العينين، وأذنين كبيرتين منخفضتي التوضع غائبتي الغضروف. أما البطن فتغيب فيه العضلات غياباً جزئياً أو كاملاً. ويكون جدار البطن رقيقاً مرناً متبارزاً مجعد الجلد، ترى من خلاله الحركات المعوية. وتشمل التشوهات البولية التناسلية انسداد الإحليل، وتضخم المثانة أو توسعها، والإكشاف المذرَقي (الانقلاب للخارج) cloacal exsrophy، والإكشاف المثاني، واختفاء الخصية ثنائي الجانب، والخنوثة الكاذبة في الإناث (الشكل٥).



الشكل (٥): وليد مصاب بمتلازمة برون بيلي. يظهر جدار البطن المرن الرقيق.

الإنذار:

معدل الوفيات مرتفع - على الرغم من طول حياة المصاب - بسبب الفشل الكلوي والخمج البولي الثانوي والمضاعفات الرئوية.

التشخيص:

يتم بتخطيط الصدى وتصوير الكليتين والمثانة الشعاعي، ويجرى تحليل الصبغيات حين وجود تشوهات متعددة.

التوعية الوراثية:

١- اختطار نكس المرض:

أ- في شقيق المريض: غير مزداد ما لم يكن المرض موروثاً بطريقة صبغية جسدية متنحية (الذي ما زال غير واضح).

ب- في ذرية المريض: غير مزداد.

٢- التشخيص قبل الولادي: يتم بتخطيط الصدى.

أ- علامات المرونة البطنية الجنينية (علامة بطنية مميزة)، ترافقها شذوذات السبيل البولي الجنيني.

ب- توسع المثانة والإحليل.

ج- اختفاء الخصيتين.

د- قلة الصاء (قلَّة السائل السلوي) Oligohydramnios.

التدبير:

عرضي بحسب الإصابة.

٦- متلازمة دو لانج De Lange syndrome

تتألف المتلازمة من اقتران الحاجبين، وشفة علوية رقيقة متجهة للأسفل، وصغر الطرف. يقدر انتشارها ب ١/ ١٠٠٠٠ ولادة.

السببيات:

تنجم هذه المتلازمة عن طفرات في واحد من ثلاثة جينات لها علاقة بتشكيل الـ cohesin (معقد بروتيني مسؤول عن ربط شقي الصبغيين المتآخِيَيْن sister chromatids).

١- تسبب الطفرات في جين NIPBL المتوضع في 5p13 ٥٠٪ من الحالات، في حين تسبب الخُبون deletions ٥٪. يقوم هذا الجين بعمله بطراز صبغي-جسدي سائد، لكن معظم الحالات فرادية. وهناك تغير واضح في التعبير عن المرض.

٢- والطفرات في جين SMC1L1 المتوضع في الصبغي Xp11.22 مسؤولة عن ٥٪ من الحالات، وتنتقل طفراته بطريقة مرتبطة بالإكس، وهي مسؤولة عن العديد من الحالات العائلية والعديد من الحالات الخفيفة.

٣- نُشرت حالة واحدة ناجمة عن طفرة في جين SMC3 المتوضع في 10q25.

تكون الطفرات في الجينات الثلاثة السابقة الذكر كاملة الانتفاذ. تزيق mosaicism الخلايا الجنسية مسؤول عن نحو ٤٪ من الإصابات العائلية. من المتوقع أن تكون هناك طفرات في جينات أخرى مرتبطة بتشكل cohesin، مسؤولة عن نحو ٥٠٪ من الحالات التي لم يتم فيها تحديد طفرات في الجينات الثلاثة السابقة.

المظاهر السريرية:

فشل نمو قبل و/أو بعد الولادة، خداج، نقص القدرة على البلع والمص، بكاء منخفض الصوت في سن الوليد قد يستمر حتى سن الرضاع، فرط توتر عضلي، تأخر تطور شامل، شعرانية، جلد مرمري Cutis marmorata، زَراق حول الحجاج. أما المظهر القحفي الوجهي المميز فيتألف من صغر الرأس، وقصر الرأس، والجبهة المشعرة، ووجه يشبه القناع (متجهم، خالٍ من التعابير)، وتباعد العينين، وشقوق جفنية مائلة

للأسفل، واقتران الحاجبين synophrys، واستدارة زاويتي الفم للأسفل، واضطرابات سنية وعينية (الشكل ٦).



الشكل (٦): رضيع مصاب بمتلازمة دولانج. يلاحظ مظهر الوجه المميز وقصر الطرفين العلويين.

وتبدو اضطرابات الأطراف بقصر الطرفين العلويين، وارتفاق الأصابع، وصغر اليدين. وفي الطرفين السفليين يبدو صغر القدمين، وارتفاق أصبع القدمين الثانية والثالثة، والقدم المسطحة. أما التشوهات العصبية فهي التخلف العقلي متفاوت الشدة، ونوب الاختلاج، ونقص السمع.

التشخيص:

بالتصوير الشعاعي وتخطيط الصدى وتخطيط الدماغ الكهربائي.

تكشف طفرات الجينات الثلاثة السابقة في نحو ٥٠٪ من المرضى.

التوعية الوراثية:

١- اختطار النكس:

أ- في شقيق المريض: ١-٤٪ بسبب احتمال وجود تزيق الخلايا التناسلية.

ب- في ذرية المريض: ٥٠٪.

٢- التشخيص قبل الولادي: بتخطيط الصدى الذي يكشف تشوهات مميزة للمتلازمة في الجنين.

التشخيص الجزيئي ممكن إذا كانت الطفرة معروفة في العائلة.

التدبير:

عرضي متعدد الاختصاصات.

٧- متلازمة ستيرج ويبر Sturge-Weber syndrome

اضطراب وعائي فرادي، يتكون من تشوه وعائي شَعيري capillary خمري اللون في الوجه، ومن شذوذ في أوعية الدماغ، ومن ورم وعائي في السحايا الرقيقة، وشذوذ الأوعية الدموية في العين يسبب الزرق. يتظاهر المرض بنوب صرع، خزل شِقي، نوب شبيهة بالسكتة الدماغية، صداع، تأخر تطور. يصاب بالمرض نحو ١/ ٥٠٠٠٠ ولادة حية.

السببيات:

يشير الوقوع الفرادي والطبيعة البؤرية لمتلازمة ستيرج ويبر إلى وجود طفرات جسدية. حَدَّدت سَلْسَلة كامل مجين whole-genome sequencing دنا جلد مستخلص من مريض وآخر سليم تغيراً في نوكليوتيد واحد في جين GNAQ. وقد أُثبتت هذه الطفرة في عينات الأنسجة المصابة في ٨٨٪ من أتْرابية cohort كبيرة من مرضى المتلازمة، إضافة إلى ٩٢٪ من المشاركين ذوي البقع الخمرية غير المتلازمية. توحي الدراسات بقوة أن المرض ناجم عن طفرات متزيقة mosaic في جين GNAQ.

تؤدي هذه الطفرة إلى تطور شاذ في السرير الوعائي المضغي في المراحل المبكرة من تطور الوجه والدماغ. ويبدو أن الوُرام الوعائي angiomatosis منخفض الجريان في السحايا الرقيقة يؤدي إلى حالة مزمنة من نقص الأكسجة تسبب الضمور القشري والتكلسات.

التظاهرات السريرية:

تكون البقعة الخمرية ظاهرة حين الولادة، وهي أحادية الجانب، تشمل دائماً أعلى الوجه والجفن في توزع يتماشى مع توزع الفرع العيني من العصب مثلث التوائم (الشكل ٧).

وقد يكون الجلد الخمري واضحاً أيضاً على أسفل الوجه والجذع ومخاطية الفم والبلعوم. من المهم الملاحظة أن وجود البقعة الخمرية على وجه طفل يعني دائماً أنه مصاب بمتلازمة ستيرج ويبر حتى إن كان لا يحمل الطفرة المسببة للمرض. فقد ذكرت الدراسات أن الوقوع العام لمتلازمة ستيرج ويبر هو بين ٨ و٣٣٪ من الأطفال ذوي البقعة الخمرية. تشيع



الشكل (٧): رضيع مصاب بمتلازمة ستيرج ويبر. تلاحظ البقعة الخمرية على الجانب الأيمن من الوجه.

ضخامة المقلة Buphthalmos والزرق في المصابين بهذه المتلازمة. كما يشيع الصرع الذي يظهر عادة في السنة الأولى من العمر، وقد يحدث خزل شقي بطيء الترقي.

التشخيص:

يتم بتصوير الدماغ بالمرنان مع الحقن الذي يُظهر الورم الوعائي في السحايا الرقيقة، وتشيع رؤية اضطرابات المادة البيضاء في دماغ المصابين، ويعتقد أنها ناجمة عن نقص الأكسجة المزمن. كما يظهر الزرق بفحص العين.

التدبير:

عرضي متعدد الاختصاصات.

التوعية الوراثية:

١- اختطار النكس:

أ- عند شقيق المريض: منخفض.

ب- في ذرية المريض: منخفض.

٢- التشخيص قبل الولادي: لم يجر سابقاً.

٨- متلازمة غولدنهار Goldenhar syndrome

تسمى أيضاً خلل التنسج الفقري الأذني العيني oculo-auriculo-vertebral spectrum، وهو اضطراب شائع نسبياً يصيب نحو ١/ ٥٦٠٠ ولادة حية. يتكون المرض من صغر نصف الوجه، صغر الفك السفلي، تشوهات أذنية، كيسات جلدانية فوق المقلة.

سببيات المرض مجهولة، ويرجح أن تكون متغايرة الجينات. الحالات فرادية عادة. وتميل التشوهات حين تكون أحادية الجانب إلى أن تكون في الجانب الأيمن. ذكر في بعض الحالات أن المرض رافقه السكري الأمومي، كما رافق الاضطراب في ثلاث حالات خبن في الذراع الطويلة من الصبغي (del 22q11.2). وبناءً على دراسات أجريت على حيوانات التجربة استنتج العلماء أن المرض ناجم عن تعوق التروية الدموية والنزف البؤري الذي يحدث في أثناء تطور القوسين الخيشوميتين الأولى والثانية.

التظاهرات السريرية:

تتكون المظاهر السريرية من مجموعات مختلفة من التشوهات التي تميل إلى أن تكون غير متناظرة، وتكون في ٧٠٪ من الحالات وحيدة الجانب.

تتكون المظاهر في الوجه من نقص تنسج الناحية الوجنية، والفك العلوي والفك السفلي ولا سيما لقمة الفك السفلي والمفصل الفكي الصدغي، شَدَق macrostomia (توسع شبيه بالفلح في زاوية الفم).

التظاهرات في الأذن: صغر صيوان الأذن، طغوات tags أو وهدات pits أمام الأذن، تشوه الأذن الوسطى مع صمم متفاوت الشدة.

وفي الفم: نقص إفراز الغدة النكفية أو غيابه، تشوهات في بنية اللسان أو وظيفته، حنك مشقوق، سوء وظيفة الحنك الرخو.

وفي الفقرات: فقرات نصفية أو نقص تنسج الفقرات، أكثر ما تظهر في الفقرات الرقبية.

في الجهاز العصبي المركزي: موه الرأس، قيلة دماغية قذالية، توسع البطينات، كيسة جلدانية داخل القحف، كثرة التلافيف polymicrogyria. تشاهد أحياناً في العين كيسة جلدانية فوق المقلة Epibulbar dermoid (الشكل ٨)، كيسة جلدانية شحمية lipodermoid، ثلمة في الجفن العلوي، صغر العين.

وفي القلب عيوب حاجزية أذينية وبطينية.

وفي الجهاز البولي التناسلي كلى ملتحمة أو منتبذة، وجزر مثاني حالبي.

تلاحظ الجلدانيات الشحمية فوق المقلة في ج، وصغر الأذن والفك السفلي في د.

الحالة العقلية طبيعية عادة، لكن قد يشاهد تخلف عقلي، تأخر نطق، ذاتوية.

في الجهاز التنفسي: تشوه الحنجرة، نقص تنسج أو لا تنسج الرئة، تلين الرغامى بسبب الانضغاط الوعائي الخارجي.

التدبير:

تستطب الجراحة الاستبنائية Reconstructive.

التوعية الوراثية:

١- اختطار النكس:



الشكل (٨): طفلان مصابان بخلل التنسج الفقري الأذني العيني.

أ- عند شقيق المريض: يقدر اختطار النكس التجريبي بـ ٢٪.

ب- عند ذرية المريض: اختطار النكس مجهول.

٢- يتم التشخيص قبل الولادي بفحص الجنين بتخطيط الصدى: الذي تلاحظ فيه التشوهات المميزة للمرض.

٩- متلازمة كليبل - فايل Klippel-Feil syndrome

تلتحم في هذه المتلازمة التشوهية الفقرات الرقيبة، وقد يلاحظ وجود فقرات نصفية وعيوب فقرية أخرى ورقبة وتراء webbed وصَعَر torticollis، و/أو عدم تناظر الوجه. يقترب تواتر المتلازمة من ١/٤٢٠٠٠ ولادة، ونسبة إصابة الإناث بالمرض ٦٥٪.

السببيات:

الحدوث فرادي ينجم عن طفرة في الجين (GDF 6) المتوضع على الصبغي ٨، مع عيوب التقطع الفقري المسبِّبة لهذه المتلازمة الفرادية والعائلية.

المظاهر السريرية:

يشاهد في أقل من ٥٠٪ من المرضى الثلاثية triplet الأعراضية التالية: رقبة قصيرة وتراء، انخفاض خط الشعر الخلفي، تحدد حركة الرقبة (الثني الوحشي والدوران) المرافق لالتحامات فقرية الشكل (٩).

كما يشاهد عدم تناظر الوجه والصَعَر. ومن التشوهات المرافقة: الجنف الخلقي، تشوه Sprengel (ارتفاع الكتف الخلقي الناجم عن توقف الهجرة الطبيعية لذيل الكتف، نقص تنسج الكتف، تثبت الكتف). كما قد يعاني المريض اعتلال السمع، حركات تصاحبية synkinesia (حركات المرآة)، تشوهات كلوية، تشوهات قلبية ولاسيما الفتحة بين البطينين.



الشكل (٩): طفلة مصابة بمتلازمة كليبل- فايل تبدي صعراً ورقبة وتراء متيبسة.

التشخيص والتدبير:

يجب إجراء التصوير الشعاعي الجانبي للسيساء الرقبي بوضعتي البسط والعطف لجميع المرضى لتحديد حركة كل حيز بيني مفتوح. سريرياً غالباً ما يحافظ على البسط والعطف في حين وجود حيز بيني واحد مفتوح فقط. يتعرض المرضى المصابون بفرط الحركية في القطعة الرقبية العلوية لاختطار حدوث اعتلال عصبي، ويجب تقييمهم مرة واحدة سنوياً على الأقل، ويجب أن يتجنبوا الفعاليات العنيفة. كما يتعرض المصابون بفرط حركية القطعة الرقبية السفلية لاختطار إصابتهم بداء القرص التنكسي، ويجب معالجتهم أعراضياً. يعاني ثلث المرضى تقريباً من أعراض مرتبطة بالسيساء الرقبي.

التوعية الوراثية:

١- اختطار النكس غير مزداد عند شقيق للمريض، وغير مزداد كذلك عند ذرية المريض.

٢- التشخيص قبل الولادي: صعب بتخطيط الصدى، لكنه ممكن بتحري طفرات جين GDF6 في دنا الجنين الذي يؤخذ من بزل السلى أو خزعة الزغابات المشيمائية CVS شريطة المعرفة المسبقة للطفرة في العائلة.

١٠- متلازمة كليبل - ترينوني Klippel-Trenaunay syndrome

وُصفت أكثر من ١٠٠٠ حالة من هذه المتلازمة بين عامي ١٩١٨ و ١٩٩٨. تتكون المتلازمة من ثلاثية مؤلفة من وحمة شعيرية capillary nevus، دوالٍ varicosities مبكرة الظهور، ضخامة أنسجة وعظام الطرف المصاب.

السببيات والوراثيات:

سبب هذا الاضطراب مجهول، ويحدث بطراز فرادي، على الرغم من أن بعض التقارير ذكرت حدوث عدة حالات عائلية انتقلت بطريقة صبغية جسدية سائدة.

لوحظ أن طفرات الجين RASA1 ترافق التشوه الشعيري والتشوه الوريدي الشرياني، وكان على الأقل لدى واحد من المصابين نمط ظاهري يتماشى مع متلازمة كليبل - ترينوني. كما ذُكر في مريض مصاب بمتلازمة كليبل - ترينوني وجود إزفاء صبغي يشمل على ما يبدو موضع جين RASA1.

المظاهر السريرية:

تتكون المظاهر السريرية من الثلاثية الأعراضية التالية:

١- تشوهات وعائية مختلطة الأنماط: (شعيرية، وريدية، لمفية)، بطيئة التوسع تظهر في أي ناحية من الجسد، لكنها تشيع في الساقين والأليتين والبطن وأسفل الجذع، وتكون عادة وحيدة الجانب.

٢- دوالٍ ذات توزع غير معتاد، ولا سيما التشوه الوريدي الجانبي الملاحظ في سن الرضاع أو الطفولة الذي يبدأ على شكل ضفيرة من الأوردة تظهر على ظهر القدم وجانبها الوحشي، وتمتد باتجاه الأعلى مسافات متفاوتة.

٣- ضخامة طرف: واحد عادة، يكون الطرف السفلي في ٩٥٪ من الحالات، والعلوي في ٥٪، وفي كليهما في ١٥٪ من الحالات الشكل (١٠).



الشكل (١٠): رضيع مصاب بمتلازمة كليبل - ترينوني.

التدبير:

يبدو المريض بصحة جيدة من دون أي علاج أو مع الضغط المرن بوساطة رباط ضاغط فقط، وقد يكون هناك نمو غير متناسب قد يتطلب العلاج الجراحي. يجب البحث عن تشوهات وعائية في أجهزة الجسم المختلفة ومعالجتها حين الحاجة.

التوعية الوراثية:

١- اختطار النكس عند شقيق للمريض وفي ذرية المريض غير مزداد (إذا استُثنيت الحالات الصبغية الجسدية العائلية).

٢- التشخيص قبل الولادة: يتم بتخطيط الصدى الذي يكشف ضخامة طرف غير متناظرة، ترافقها آفات كيسية مفردة أو متعددة جلدية أو تحت الجلد.

٣- التصوير بالمرنان MRI: الذي يكشف ضخامة طرف، وأوراماً وعائية متعددة تحت الجلد أو باطنة، وآفات الأنسجة الرخوة.

١١- متلازمة ماكون - ألبرايت McCune-Albright syndrome

تتألف من خلل تنسج ليفي في عدة عظام، وبلوغ مبكر وبقع قهوة مع الحليب، واعتلالات غدية صماوية أخرى بسب

فرط نشاطها. يقدر وقوع هذا الاضطراب المجيني بين ١/ ١٠٠٠٠٠ و١/ ١٠٠٠٠٠٠ ولادة حية.

سببيات المتلازمة ووراثياتها:

تورث المتلازمة بطريقة فرادية، تنجم عن طفرات جسدية غير موروثة، تحدث بعد تشكل اللاقحة postzygotic في جين guanine nucleotide-binding protein alpha subunit (GNAS1).

تسبب الطفرة فرط نشاط إنزيم cyclic adenosine monophosphate (cAMP) منبهة النمو ووظيفة الغدد التناسلية وقشر الكظر وحدوث تجمعات الخلايا النخامية والأرومات العظمية والخلايا الميلانية. تختلف الأعراض بين الأفراد المصابين بحسب نسبة الخلايا الطافرة والسليمة، وبحسب الأنسجة المصابة، فكلما حدثت الطفرة مبكراً بعد الإلقاح كانت الأعراض أشد وأكثر انتشاراً. تكون معظم الطفرات نقطية (Arg201His or Cys).

التظاهرات السريرية:

تتنوع الأعراض تنوعاً كثيراً في المرضى، وأهمها خلل تنسج ليفي في عدة عظام، تصبغ جلدي بقعي وبلوغ جنسي مبكر مستقل عن موجهة الغدة التناسلية. يعد البلوغ المبكر أكثر ملمح غدي صماوي شيوعاً، ونقطة علام لمتلازمة ماكون - ألبرايت، ويشاهد في الإناث أكثر مما يشاهد في الذكور (نسبة الإناث > ٥٠٪، الذكور: ١٥٪). تتجلى الإصابة الهيكلية بمناطق متعددة من خلل التنسج الليفي الذي يصيب العظام الطويلة والحوض بنسبة كبيرة، ويكون عادة أحادي الجانب، يظهر بالتصوير الشعاعي. يصيب خلل التنسج الكراديس metaphyses والأجدال diaphyses ويعف عن المشاشات epiphyses. تتجلى الإصابة الجلدية بتصبغ غير منتظم أكثر ما يشاهد فوق العجز والأليتين والنقرة وأعلى الظهر، ويكون توزعها أحادي الجانب في ٥٠٪ تقريباً من المرضى.

التوعية الوراثية:

١- اختطار عودة المرض عند شقيق للمريض غير مزداد؛ لأن المتلازمة تنجم عن طفرة جسدية.

٢- اختطار ظهور المرض في ذرية المريض غير مزداد.

٣- لم يذكر حدوث تشخيص قبل الولادة.

٤- التدبير: بالرعاية الطبية الدوائية والجراحية بحسب الإصابة الغدية.

١٢- متلازمة بيكويث- فايدمان (م ب ف)-Beckwith Wiedemann syndrome

تتألف هذه المتلازمة من فتق سري exomphalos، وكبر اللسان والعملقة. يقدر وقوع المتلازمة بـ ١/ ١٣٧٠٠ ولادة حية.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- معظم حالات المرض فرادية، لكن كان الانتقال في نحو ١٠-١٥٪ من الحالات بطراز صبغي جسدي سائد مع أفضلية للانتقال من الأم.

٢- تنجم متلازمة م ب ف عن خلل في التوازن الكمي لعدد من الجينات المتعنقدة clustering في الذراع القصيرة من الصبغي (11p15).

تتدخل في سببيات المرض كل من العوامل الجينية (تبدل في بنية الجين أو في عدد نسخه)، والعوامل فوق الجينية epigenetic (العوامل التي تؤدي إلى تأثير في وظيفة الجين أو في تعبيره من دون تغيير في بنيته). يمكن للعوامل الجينية أن تُورث في حين لا تورث العوامل فوق الجينية.

الأعراض السريرية (الشكل ١١):

نمو مفرط يبدأ في النصف الثاني من الحمل. عملقة ناجمة عن الكتلة العضلية الكبيرة وثخانة النسيج تحت الجلد، فرط تنسج شقي في الجسد. التطور النفسي الحركي للمصاب طبيعي في غياب تضاعف القطعة الصبغية 11p15، أو في غياب المضاعفات حول الولادية الخطرة، كالخداج أو نقص سكر الدم المعند. أما التظاهرات الوجهية القحفية فهي كبر اللسان، بروز العينين، تجعدات تحت الحجاج، توسع اليوافيخ، تشوه صيواني الأذنين. الكليتان كبيرتان فيهما خلل



الشكل (١١): وليد مصاب بمتلازمة بيكويث-فايدمان.

تنسج لبي، والمعثكلة مفرطة التنسج، والقلب متضخم. بتصوير العظام الشعاعي يبدو العمر العظمي متقدماً عن العمر الحقيقي للمصاب. من التظاهرات الأخرى نقص سكر الدم في مرحلة سن الرضاع المبكرة، كثرة الكريات الحمر في الوليد، فتق سُري أو تشوهات سُرية أخرى، افتراق العضلتين البطنيتين المستقيمتين، اختفاء الخصيتين، عيوب قلبية. يبلغ الاختطار العام لحدوث الأورام في الأطفال المصابين ٧,٥٪، وقد تكون هذه الأورام حميدة أو خبيثة.

التشخيص:

يتم بالأعراض السريرية والمخبرية، ويمكن إثباته بالتحاليل المجينية.

التوعية الوراثية:

١- اختطار ظهور المرض عند شقيق للمريض: منخفض إذا كان المستلفت فريداً في العائلة، ويصبح الاختطار ٥٠٪ إذا كان أحد الوالدين مصاباً، و٥٠٪ إذا كانت أم المريض تحمل شذوذاً صبغياً (إزفاء أو انقلاباً) يشمل الجين 11p15.

٢- اختطار ظهور المرض في ذرية المريض:

أ- حين عدم وجود قصة عائلية، والنمط النووي karyotype طبيعي (يؤلف المصابون نحو ٨٥٪ من مرضى م ب ف): تختلف درجة الاختطار باختلاف السبب الجيني للمرض.

ب- إذا كانت القصة العائلية إيجابية، والنمط النووي طبيعياً (يؤلف المصابون ١٥٪ من المرضى) تكون درجة الاختطار:

- ٥٠٪ إذا كان الناقل للمرض أماً.
- أقل من ٥٠٪ إذا كان الناقل للمرض أباً.

٣- التشخيص قبل الولادي: يستطب في العائلات التي لديها طفل مصاب بالشكل الشديد للمرض.

١٣- متلازمة سوتوس Sotos syndrome

تسمى أيضاً العملقة الدماغية، تتألف من كبر حجم الجسد، كبر اليدين والقدمين، سوء تنسيق حركي. يقدر وقوع المتلازمة بـ ١/١٠٠٠٠-٥٠٠٠٠ ولادة حية.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- الوراثة في هذه المتلازمة فرادية في ٩٨٪ من حالاته، وصبغية جسدية سائدة في عدد قليل من العائلات، وافترضت الوراثة الصبغية الجسدية المتنحية في بعض الحالات.

٢- سبب معظم الحالات طفرات أو خبن في جين nuclear receptor binding SET-domain-containing protein(NSD1) المتوضع في 5q35. يرافق الخبونَ في هذا الجين تخلفٌ عقلي أشد، وتشوهات بنيوية أكثر.

المظاهر السريرية:

يعد نمو الجسد المفرط قبل الولادة وبعدها من الملامح الرئيسية للمتلازمة. يتظاهر هذا النمو المفرط بمخطط نمو أكبر من سن الحمل حين الولادة، نمو سريع ولاسيما في السنوات ٣-٤ الأولى، تقدم العمر العظمي نسبة إلى العمر الزمني للمريض. يتأخر التطور النفسي والحركي، ويعاني المصاب تخلفاً عقلياً بدرجات متفاوتة، ويفقد السيطرة على الحركات الدقيقة، ويجد الوليد المصاب صعوبات في التلاؤم و/أو الإطعام.

من الملامح الوجهية المميزة الرأس الكبير المتطاول، الجبهة المتبارزة، التباعد المفرط بين العينين، ميل الشقين الجفنيين إلى الأسفل، الحنك الحاد التقوس، البزوغ المبكر للأسنان، الذقن المدبب.

من التظاهرات العصبية نقص التوتر العضلي والنوب والمشية الخرقاء clumsy gait، يرافق ذلك شذوذات مختلفة في بنية الدماغ. يصاب نحو ٤٪ من المرضى بأورام حميدة أو خبيثة. قد يعاني بعض المرضى عيوباً قلبية، كلوية، هضمية، عينية. كما قد يعاني مرضى آخرون النُفاسات.

التوعية الوراثية:

١- اختطار عودة ظهور المرض عند شقيق للمريض:

أ- ينجم المرض عند معظم الأفراد عن طفرة جديدة.

ب- لم يُذكر ظهور أشقاء مصابين إذا كان الوالدان سليمين.

٢- اختطار ظهور المرض في ذرية المريض: يبلغ ٥٠٪ كما في الأمراض الصبغية الجسدية السائدة.

٣- التشخيص قبل الولادة:

أ- يتم بتخطيط الصدى الذي يجرى في الثلث الثالث من الحمل. يكشف تخطيط الصدى فرط نمو الجنين، كبر الرأس، ضخامة البطينات، موه السلى Polyhydramnios.

ب- يتم بالتحليل الجزيئي للطفرة الذي يجرى على دنا الجنين، شريطة توثيقها على فرد مصاب في العائلة.

ج- التشخيص الجزيئي قبل التعشيش ممكن إذا تم تحديد الطفرة في العائلة.

٤- التدبير: غير نوعي وإنما داعم.

١٤- متلازمة أبيرت Apert syndrome

تسمى أيضاً تَسَنّم الرأس وارتفاق الأصابع acrocephalosyndactyly. تتكون المتلازمة من تعظم دروز باكر غير منتظم، ونقص تنسج أوسط الوجه، وارتفاق الأصابع، وسلامى قاصية عريضة لإبهام اليد والقدم. يقدر وقوع

المتلازمة بـ ١/٨٠٠٠٠ ولادة حية.

وراثيات المرض:

مع أن المرض صبغي جسدي سائد تكون معظم حالاته فرادية تنجم عن طفرة جديدة، وتترافق وتقدم عمر الأب. الجين الطافر في هذه المتلازمة هو جين مستقبلة عامل نمو الأرومة الليفية ٢ fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) المتوضع في 10q25-26. والطفرة المغلّطة مسؤولة عن أكثر من ٩٨٪ من الحالات.

المظاهر السريرية:

يكون وسطي طول المريض ووزنه حين الولادة أعلى من الوسطي الطبيعي، ويتباطأ النمو الطولي في سن الطفولة، ويزداد ذلك وضوحاً بعد سن المراهقة. تعاني نسبة مهمة من المرضى التخلف العقلي. تلتحم الدروز باكراً ويكون الرأس قصيراً مُتَسَنِّماً brachy-turricephaly (الجبهة عالية والقذال مسطح)، الوجه مسطح، الحجاجان ضحلان (غير عميقين)، العينان مفرطتا التباعد، الشقان الجفنيان مائلان للأسفل، الأنف صغير، الحنك ضيق ذو تلم على خطه الناصف مع شق أو من دون شق، الأسنان مشوهة. في الأطراف: ارتفاق أصابع عظمي أو جلدي مع درجات متفاوتة من الالتحام (التحام جزئي إلى تام بين الأصابع)، وتكون السلامية القاصية من إبهامي اليدين عريضة وبوضع رَوَحي valgus، ارتفاق جلدي بين جميع أصابع القدمين مع ارتفاق عظمي أو من دون ذلك. ويعاني المرضى في سن المراهقة العُدُّ acne المتوسط أو الشديد. تظهر بتصوير الدماغ تشكيلة من التشوهات في الجملة العصبية المركزية تضم غياب الجسم الثفني وتوسعاً في البطينات وموهاً مترقياً في الرأس وشذوذات في التلافيف وتضخم الدماغ megalencephaly والتحام الفقرات الرقبية، والتحام العظمين الكعبري والعضدي.

التوعية الوراثية:

١- اختطار نكس المرض عند شقيق المريض: مهمل لأن الأبوين سليمان عادة.

٢- اختطار ظهور المرض في ذرية المصاب: ٥٠٪.

٣- أظهرت الدراسات تأثير تقدم عمر الأب (فوق الخمسين) في إحداث طفرة جديدة.

٤- التشخيص قبل الولادة: يتم بتخطيط صدى الجنين الذي يُظهر تشوهاً في شكل رأس الجنين. يفيد تصوير الجنين بالمرنان في بعض الحالات أداة تشخيصية إضافية.

٦- التدبير: العلاج أعراضي جراحي متعدد المراحل على نحو رئيس.

١٥- رابطة فاتر VATER association

مختصر الأحرف الأولى من اجتماع العيوب الولادية التالية: فقرية Vertebral (V) ورتق الشرج Amal atresia (A) ناسور رغامي مريئي مع رتق المريء Tracheo- Esophageal (TE) وعيوب كلوية Renal أو كعبرية Radial (R) (الشكل ١٢).

وسعت الرابطة بإضافة C وL لتصبح VACTERLl، تدل فيها على عيوب قلبيةCardiae، وعلى عيوب الأطرافLimb. كما ذُكر مع هذه الرابطة شذوذات مرافقة أخرى منها: فشل النمو، تشوه الأذنين، تشوهات هضمية، تشوهات تناسلية، تشوهات عصبية، تشوهات تشيع في رابطة Charge.



الشكل (١٢): وليد مصاب برابطة VATER

يوضع التشخيص في الرضيع إذا توفر لديه ثلاثة من العيوب الرئيسة السبعة المذكورة. يقترب معدّل وقوع الرابطة من ٢/١٠٠٠٠ مولود حي.

السببيات:

أسباب الرابطة جينية متغايرة:

١- معظم الحالات فُرادية ومعزولة ومجهولة السبب الجيني.

٢- الحالات العائلية الأحادية الجين نادرة (مثل ترابط VATER/VACTERL المرافق لَمَوَه الدماغ hydrocephalus، يتوضع جينه الطافر في الصبغي ١٠، وينتقل بطراز صبغي جسدي متنح، ورابطة VATER الناجمة عن الطفرة السائدة المتوضعة على الصبغي ٢).

٣- تكون بعض حالات الرابطة ضمن متلازمات معروفة.

٤- يزداد تواتر المرض بين رُضَّع الأمهات السكريات.

الأساس الجزيئي للرابطة:

ذكرت تقارير حديثة وجود خبون دقيقة microdeletions

في عنقود cluster، جين FOX المتوضع في الصبغي ١٦ (16q24.1).

المظاهر السريرية:

رابطة Vacter طيف مكون من توليفات متنوعة من مكوناته السبعة.

١- التشوهات الفقرية: توجد في ٧٠٪ من الحالات (فقرات نصفية، فقرات ملتحمة، فرط تقطع الفقرات، جنف، فرط تقطع الأضلاع، تشوه العجز، تشوهات القص، سويقات غير مكتملة).

٢- التشوهات الشرجية والمُريطائية :urachal تشاهد في ٨٠٪ من الحالات، وتتكون من رتق شرجي مع ناسور، وبقاء المريطاء urachus أو من دون ذلك.

٣- التشوهات القلبية: تشاهد في ٥٣٪ من الحالات، وتتكون من عيوب الحاجز البطيني، القناة الشريانية السالكة، رباعية فالو، تغيير وضع الأوعية الكبيرة، وغيرها.

٤- الناسور الرغامي المريئي: يشاهد في ٧٠٪ من الحالات.

٥- التشوهات الكلوية: تشاهد في ٥٣٪ من الحالات، وتتكون من خلل تكون الكلية أو غيابها، كلية مُنتَبِذة، كلية حذوية horseshoe، تشوهات حالبية إحليلية، انسداد الموصل الحالبي الحويضي.

٦- عيوب الأطراف: تشاهد في ٦٥٪ من الحالات، وتتكون من خلل تنسج أو غياب عظم الكعبرة، نقص تنسج إبهامي اليدين، إبهام ثلاثية السلاميات، كثرة الأصابع، ارتفاق الأصابع، التحام عظمي الزند والكعبرة.

٧- رتق مريئي.

التوعية الوراثية:

١- اختطار نكس المرض في العائلة:

أ- عند شقيق المريض: الاحتمال منخفض ما لم تكن رابطة VATER ناجمة عن طفرة في جين واحد.

ب- في ذرية المريض: الاحتمال منخفض ما لم يكن المرض ناجماً عن جين وحيد طافر.

٢- تشخيص المرض قبل الولادة: يتم بتخطيط الصدى الذي يكشف تشوهات تتماشى مع رابطة Vater.

١٦- رابطة CHARGE

اضطراب جيني يتميز بطراز نوعي ومعروف من التشوهات التالية: ثُلامة القزحية coloboma (C)، وعيوب قلبية heart defects (H)، ورتق المِنْعَرين (الفتحتين الخلفيتين للمنخرين) atresia of choana (A)، وتأخر النمو و/أو التطور retardation of growth and/or development (R)، وعيوب بولية تناسلية genitourinary defects (G)، وتشوهات أذنية و/أو صمم ear anomalies and/or deafness (E). يُطلق على هذه الرابطة منذ ٢٠١٠ متلازمة CHARGE ويقدر انتشارها بـ ١/ ١٠٠٠٠ مولود حي.

السببيات الجينية:

١- معظم الحالات فرادية تقريباً.

٢- السبب في الحالات الفرادية: طفرة جديدة do novo في الجين (CHD7) المتوضع على الذراع الطويلة من الصبغي ٨ (8q12.1).

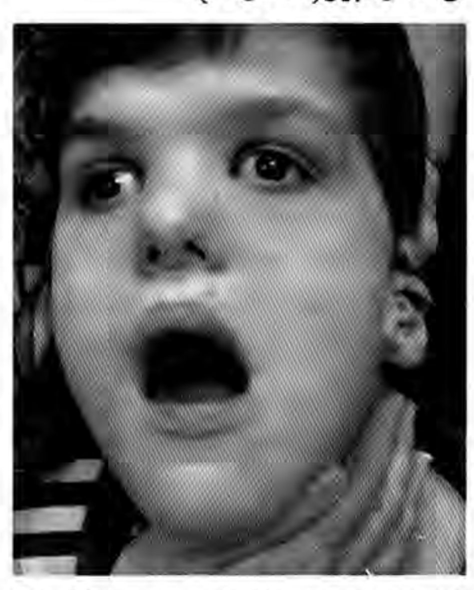
٣- ثمة عدد صغير من الحالات عائلي مع انتقال الطفرة في جين CHD7 من الوالد إلى الطفل.

٤- تكون أعراض الوالد المصاب خفيفة على نحو عام، وقد يكون غير عرضي.

الأعراض السريرية:

معايير كبرى: تشوهات عينية، تشوهات أذنية، رتق المنعرين.

معايير صغرى: تشوه قلبي، تأخر عقلي ونمو، تشوه تناسلي، فَلْح cleft وجهي فموي، ناسور رغامي مريئي/رتق مريء، وجه مميز(جبهة عريضة، وجه مربع، وجه غير متناظر، إطراق، تقوس الحاجبين). يوضع التشخيص سريرياً إذا توفرت أربعة معايير من الستة السابقة، واحد منها على الأقل كبير (الشكل ١٣).



الشكل (١٣): طفل عمره ١١ سنة مصاب برابطة CHARGE.

تلاحظ الثلامة القزحية ثنائية الجانب، رتق المنعرين، تأخر النمو العقلي وتشوه الأذنين.

التوعية الوراثية:

١- اختطار نكس المرض في العائلة:

أ- عند شقيق المريض:

- إذا كان الوالد مصاباً أو يحمل طفرة في جين CHD7 يكون احتمال إنجاب طفل مصاب بالرابطة ٥٠٪.

- إذا كان الوالدان سليمين يقترب الاختطار التجريبي من ١-٢٪، ناجم عن احتمال وجود تزيق mosaicism الخلايا الجنسية.

ب- عند ذرية المريض:

- لا يُنجب الأفراد شديدو الإصابة.

- إذا أنجب الفرد المصاب يحتمل أن تكون الإصابة بالمرض ٥٠٪ في كل حمل.

٢- التشخيص قبل الولادي:

- تخطيط الصدى Ultrasonography: لا يمكن كشف تشوهات هذه الرابطة بالفحص المنوالي بتخطيط الصدى، وإنما يتم ذلك في حالات الحمل التي يُتحرى فيها المرض بدقة في العائلة ذات الاختطار.

- الاختبار الجزيئي ممكن في الحمول إذا كانت الطفرة عند فرد من عائلة معروفة، ويتم ذلك بعد الحصول على دنا الجنين ببزل السلى أو اعتيان الزغابات المشيمائية.

- التشخيص الجيني قبل التعشيش: ممكن في العائلات التي تم فيها تحديد الطفرة المسببة للمرض.

٣-التدبير: عرضي بحسب الإصابة.

١٧- متوالية بيير روبين Pierre Robin sequence

تتكون المتوالية من حنك مشقوق وصغر الفك وتدلي اللسان، ويقدر عدد الإصابات بنحو ١/ ٨٥٠٠ ولادة.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- التوريث: فرادي في معظم الحالات، وقد يكون عائلياً ينتقل بطريقة صبغية جسدية سائدة في بعض الحالات.

٢- الشكل المتلازمي syndromic: ترافق المتوالية تشوهاتٌ في أجهزة الجسم الأخرى. وهو متغاير السببيات يتبع سبب المتلازمة الرئيسية.

أ- السبب أحادي الجين: مثل متلازمة ستيكلر Stickler (سبب شائع)، ومتلازمة بيكويث-فايدمان Beckwith-Wiedemann، وغيرهما.

ب- السبب الصبغي: مثل المتلازمة الوجهية القلبية الشراعية velocardiofacial (del22q) (سبب شائع)، ومتلازمة del 4q، ومتلازمة dup 11q.

ج- السبب المرتبط بتناول مادة ماسخة teratogenic: مثل المتلازمة الكحولية الجنينية، متلازمة الهيدانتوئين الجنيني، متلازمة تريميتاديون trimethadione الجنينية.

د- السبب التشويهي deformation: كقلة الصاء oligohydramnios (نقص كمية السائل السلوي).

٣- الإمراضية والنمط الظاهري متغيران:

ترتكز الإمراضية في هذه المتوالية التشوهية على نقص تنسج الفك السفلي الناجم عن سبب داخلي يمنع النزول الطبيعي للسان الذي يمنع بدوره التحام الرفين الحنكيين palatal shelves على الخط الناصف. وقد ينجم نقص تنسج الفك السفلي عن سبب خارجي، كالعائق داخل الرحم مثل قلة الصاء.

الملامح السريرية (الشكل ١٤):

١- الثلاثية المدرسية (الكلاسيكية): حنك مشقوق من الخلف على شكل U، صغر فك، تراجع فك سفلي، تدلي اللسان (ميل ملاحَظ إلى تحرك اللسان للخلف ساداً البلعوم الفموي). تسبب متوالية بيير روبين انسداد الطرق التنفسية الذي يسبب صعوبة في الإطعام وتوقف التنفس، وليس بالضرورة أن يظهر ذلك منذ الولادة. كما يكون انسداد الطرق التنفسية تالياً لنقص توتر البلعوم وتلين الحنجرة وانشقاق الحنجرة والوترة web الحنجرية. ومن مضاعفات انسداد المجرى التنفسي فشل النمو، الصدر المقعر، نقص وظيفة الرئة، الموت المفاجئ. تصل نسبة متلازمة بيير- روبين المعزولة إلى ٤٠٪ من الحالات، وهي جيدة الإنذار إذا تم تجاوز مشكلة الانسداد التنفسي في المرحلة المبكرة بعد الولادة. كما يعاني المرضى آثار الحنك المشقوق في الأذن الوسطى، فتكثر التهابات الأذن الوسطى وتشوهات الأذن وفقد السمع الذي يغلب أن يكون توصيلياً. كما يعاني المرضى مشاكل في الكلام.



الشكل (١٤): رضيع مصاب بمتوالية بيير - روبين نموذجية.

التوعية الوراثية:

١- اختطار عودة ظهور المرض عند شقيق المريض أو عند ذريته: نادر ما لم تكن متوالية بيير- روبين جزءاً من متلازمة.

٢- التشخيص قبل الولادة: يتم بتخطيط الصدى الذي يُظهر صغر/ تراجع الفك السفلي، وحنكاً مشقوقاً.

٣- التدبير: يعتقد أن وضعية الانكباب تساعد الرضع على منع اللسان والفك السفلي من سد السبيل الهوائي مؤدياً على نحو عام إلى تحسن الإشباع الأكسجيني. كما يجب وضع أنبوب أنفي معدي من أجل التغذية المبكرة. توَجَّه المعالجة الجراحية باتجاه الحنك المشقوق ولتثبيت اللسان. كما قد يساعد العلاج على تقويم النطق.

١٨- متوالية بولاند Poland sequence

تتكون من غياب العضلة الصدرية الكبرى أحادي الجانب، مع ارتفاق أصابع اليد في الجانب نفسه. يقترب وقوع هذا التشوه من ١/ ٢٠٠٠٠ ولادة حية. كما يقدر أن نحو ١٠٪ من الأفراد المصابين بارتفاق أصابع اليد لديهم متوالية بولاند (الشكل ١٥).

السببيات:

سبب هذا الاضطراب مجهول، يشيع في الذكور أكثر من الإناث (بنسبة ٣ :١)، وتكون الإصابة في الجانب الأيمن بنسبة ٧٥٪. وقد رجح بعض العلماء أن المرض ناجم عن نقص التروية الدموية في الجانب المصاب. تأتي مصداقية الإمراضية الوعائية من أن تدخين الأم قد يزيد من اختطار إصابة جنينها بالمتوالية بنسبة الضعف مقارنة بغير المدخنات.

وعلى الرغم من فرادية غالبية حالات هذه المتوالية، ذكرت بعض الدراسات الكبيرة وجود حالات عائلية بنسبة ٢,٤٪، وكان نمط الانتقال فيها سائداً في بعض العائلات ومتنحياً في بعضها الآخر، وقد يكون مرتبطاً بالصبغي X. كما ذكر التغير الواضح في تعبيرية المرض بين الأفراد المصابين حتى بين الأشقاء.

المظاهر السريرية:

تكون الملامح أحادية الجانب، ومتغيرة المظاهر السريرية التالية:

- في الصدر: نقص تنسج إلى غياب العضلة الصدرية الكبرى وحلمة الثدي واللعوة areola، عيوب في الأضلاع، صدر مقعر، صدر جؤجؤي pectus carinatum (متبارز القص)، غياب شعر الإبط، نقص الدهن تحت الجلد.

في الأطراف العلوية: نقص تنسج قاص، مع درجات متفاوتة من ارتفاق الأصابع وقصر الأصابع وقلة الأصابع، وفي بعض الحالات يوجد قصر شديد في الطرف.

من المظاهر الأخرى التي قد يعاني منها المريض تُذكر الفقرات النصفية، تشوه كلوي، متلازمة كليبل - فايل، متوالية موبيوس، قلب أيمن معزول.

التوعية الوراثية:

١- اختطار عودة ظهور المرض عند شقيق أو عند ذرية المريض: نادر ما لم تكن متوالية بولاند عائلية.

٢- التشخيص قبل الولادة: يتم من خلال تخطيط الصدى الذي قد يكشف التشوه.

٣- التدبير: جراحي تقويمي.





الشكل (١٥): متوالية بولاند: غياب العضلة الصدرية الصغرى والقسم القصي من الكبرى، إضافة إلى ارتفاق أصابع اليد في جانب الإصابة نفسه.

١٩- متوالية موبيوس Mobius sequence

الملمح الرئيس لمتوالية موبيوس هو الوجه الشبيه بالقناع الناجم عن الشلل ثنائي الجانب للعصبين القحفيين السادس والسابع، وقد يرافق ذلك تشوهات عضلية هيكلية أخرى.

وراثيات المرض وعيوبه الأساسية:

١- معظم حالات المرض فرادية بأسباب متغايرة، ومتعددة جينية أو صبغية أو تمسخية.

٢- وجدت بفتح الجثة المرضيات التطورية developmental pathology التالية، وهي تفسر أعراض المرض المتغايرة:

أ- نقص تنسج إلى غياب نوى الدماغ المركزية.

ب- تنكس ناجم عن تخرب نوى الدماغ المركزية (النمط الأكثر شيوعاً).

ج- إصابة الأعصاب المحيطية.

د- اعتلال عضلي: تنجم معظم الحالات عن عدم كفاية التروية الدموية للبنى المرواة بالشريان تحت الترقوة البدئي. شوهدت هذه المتوالية في أمهات عانين خلال الحمل من حوادث تسبب نقص تروية/ نقص أكسجة عابرة عند الجنين؛ مما يوحي أن سبب هذه المتوالية هي حادثة تسبب ضرراً للدوران الجنيني الرحمي.

المظاهر السريرية:

صغر الفك السفلي وهو ملمح كثير التواتر، ويرافقه حنك مشقوق على شكل U أو لهاة مشقوقة. يعاني بعض المرضى إصابة الأعصاب القحفية الثالث والرابع والخامس والتاسع والعاشر والثاني عشر، وقد يكون اللسان محدود الحركة و/ أو صغيراً. يشيع فقد السمع وشذوذ الدُماع tearing. ويشاهد في ثلث المرضى حنف قفدي فحجي talipes equinovarus، ولدى ١٠-١٥٪ من المرضى تخلف عقلي. من العيوب خارج الجملة العصبية المركزية المرافقة للمتوالية نقص الأسنان، شلل الحبال الصوتية ثنائي الجانب، نقص في الأطراف، ارتفاق أصابع (الشكل ١٦).

التوعية الوراثية:

١- اختطار النكس عند شقيق للمريض:

أ- ٢٪ في حالة المتوالية المكونة من شلل العصب القحفي السادس والسابع مع تشوهات هيكلية.

ب- ٢٥-٣٠٪ في متلازمة موبيوس المؤلفة من شلل وجهي معزول، صمم، شلل العين، تقفع الأصابع من دون عيوب هيكلية.

٢- التشخيص قبل الولادة ممكن في متلازمة موبيوس - بولاند.

٣- التدبير: داعم مكون من معالجة فيزيائية وتأهيلية تساعد المريض على الاعتماد على نفسه، وجراحية وفق الإصابة.



الشكل (١٦): طفل مصاب بمتوالية موبيوس. يلاحظ غياب تعابير الوجه.

٢٠- متوالية تمزق السلى Amnion rupture sequence

تسمى أيضاً معقد الجُدوع mutilations والالتصاقات والتشوهات السلوية Amniotic deformity، adhesions˝mutilations complex (ADAM)، وهي طيف من العيوب التي تنجم عن تطويق أشرطة صغيرة من السلى البنى التي تكون في مرحلة التطور (الأطراف عادة) مسببة تضيقاً حلقياً أو بتراً أو ارتفاقاً كاذباً بين الأصابع. تحدث هذه المتوالية في ١ من كل ٥٠٠٠-١٥٠٠٠ ولادة، وتم توثيقها في ١-٢٪ من الرضع المشوهين.

سببيات المتوالية:

مجهولة باستثناء حالات نادرة معروفة السبب أو يعتقد أنها معروفة، كالرضح trauma الحاصل في أثناء محاولة إنهاء الحمل مبكراً باستخدام آلة حادة أو رض بالوقوع مثلاً. هذه المتوالية فرادية بوجه عام تحدث في عائلات ليس فيها سوابق مرضية. مع أن هذا العيب التمزقي disruptive قد يحدث في أي وقت، فهو يحدث على الأغلب قبل الأسبوع ١٢ من الحمل. فقبل هذا الوقت يكون السلى amnion والمشيماء chorion غشاءين منفصلين بالكامل وبذلك يكون السلى عرضة للتمزق.

المظاهر السريرية (الشكل ١٧):



الشكل (١٧): رضيع مصاب بمتوالية التمزق السلوي.

إضافة إلى العيوب التمزقية في الأطراف قد تحدث تشوهات ناجمة عن نقص حركة الجنين أو عن شد طرف بشريط سلوي، أو عن تقييد الحركة الناجم عن نقص السائل السلوي. كما يؤدي نقص نشاط الجنين إلى الجنف scoliosis أو تشويه القدمين. لا تحدث تشوهات في الأعضاء الداخلية أبداً.

يلاحظ حنف اليد اليسرى وفقد أصابع فيها، وارتفاق كاذب في أصابع القدم اليمنى.

إن فحص المشيمة والأغشية مُشخِّص، إذ تلاحظ أشرطة أو طِيقان strands، أو قد تشاهد بقايا ملفوفة للغشاء السلوي في القاعدة المشيمية للحبل السري.

التوعية الوراثية:

١- اختطار ظهور الاضطراب عند شقيق للمريض غير مزداد في الحمل التالي.

٢- اختطار ظهور المرض في ذرية المريض غير مزداد.

٣- التشخيص قبل الولادي: ممكن بتخطيط الصدى الذي يجرى في الثلث الثاني والثالث من الحمل.

٤- الإنذار: قد يسبب الشريط السلوي الخداج والتمزق الباكر في الغشاء السلوي، ونقص وزن الولادة وانقطاع التروية الدموية عن الجزء المُطوَّق، وقد يتفكك الشريط السلوي تلقائياً، وقد يموت الجنين إذا خنق الشريط الحبل السري.

٥- التدبير: الجراحة التصنيعية حين الحاجة بحسب شدة الإصابة.

الأمراض الخلقية الوراثية المتعددة العوامل

غالية أبو الشامات

تنجم الأمراض الوراثية المتعددة العوامل - وهي أمراض شائعة في المجتمع كالعيوب الولادية الخَلْقية واحتشاء العضلة القلبية والسرطان والاضطرابات النفسية العصبية والسكري وداء ألزهايمر - عن تآثرات معقدة بين عدد من المتفاوتات الجينية variants وبعض العوامل البيئية، وقد يساهم الحظ أيضاً في حدوث الإصابة أو عدم الإصابة بالمرض. ينتقل المرض في العائلة بطريقة معقدة غير مندلية.

تصنف الأمراض الوراثية المتعددة العوامل إلى تشوهيّة وغير تشوهيّة.

- الأمراض الوراثية التشوهيّة متعددة العوامل:

التشوهات الخَلقيّة congenital malformations -أو ما يدعى العيوب الولادية birth defect - هي حالة مرضية تظهر حين الولادة. منها ما يشمل تشوهات في هيكل الكائن الحي، تنشأ من عيوب في أثناء نمو الجنين. وتدعى المادة التي تسبب عيوباً خلقية المادة الماسخة teratogen.

تظهر العيوب الخَلقيّة نتيجةً لتأثير عوامل وراثية أو عوامل بيئية أو لكليهما معاً، وتشمل أخطاء في أثناء التشكل، والأخماج، والتعديلات في وظائف الجينات في أعراس أحد الوالدين، أو أن تكون نتيجة شذوذات في الصبغيات.

١- الشفة المشقوقة مع الحنك المشقوق أو من دون ذلك
Cleft lip with or without cleft palate

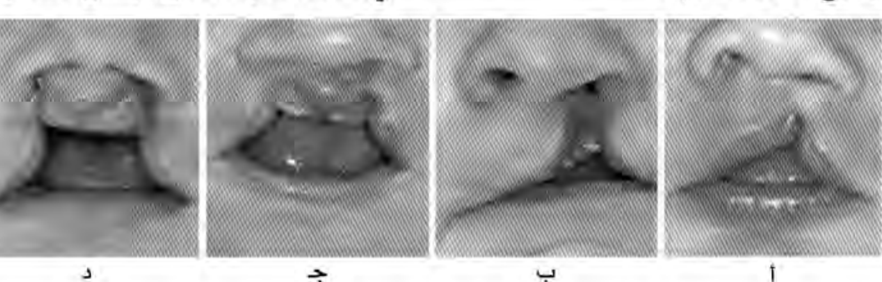
الشفة المشقوقة هي بالتعريف عيب خَلقي يحدث في مرحلة مبكرة جداً من الحمل حين لا تلتحم أنسجة الشفة و/ أو الحنك في الجنين. يُعَدُّ هذا النمط من العيوب الخلقية الأكثر شيوعاً في جميع أنحاء العالم.

فالشفة المشقوقة - التي تسمى أحياناً بشفة الأرنب harelip - هي فتحة في الشفة العليا، تراوح من شق صغير إلى شق يمتد إلى قاعدة الأنف، وقد تشمل جانباً واحداً من الشفة أو كلا الجانبين (الشكل١).

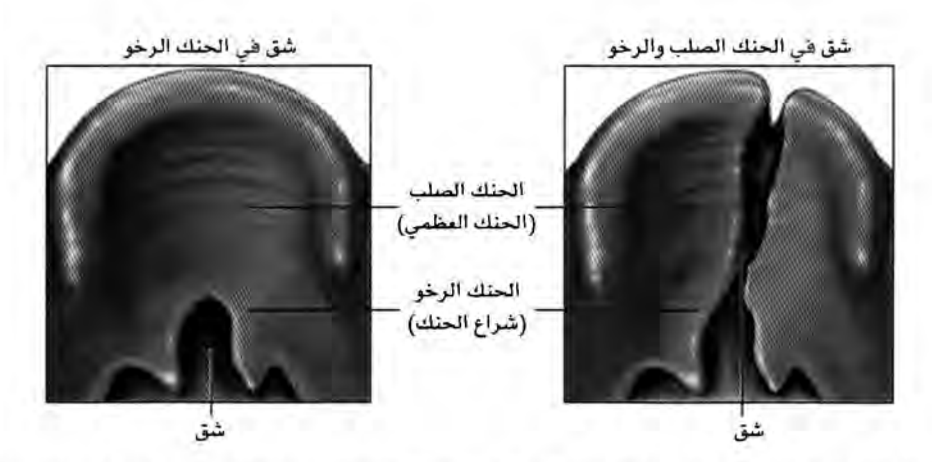
أما الحنك المشقوق فهو فتحة في سقف الفم قد تكون بشكل تشوه صغير أو قد تمتد لتصبح شقاً كبيراً. يختلف حجم فتحة الحنك وموضعها، إذ قد تكون في الجزء العظمي (الحنك الصلب hard palate) من سقف الفم وتفتح على الأنف، أو قد تحدث في شراع الحنك فقط (الحنك الرخو soft palate). وقد يشمل الحنك المشقوق كلاً من الحنك الصلب والحنك الرخو معاً (الشكل -٢).

قد يغطي الغشاء المبطن للفم في بعض الحالات شق الحنك ولا يمكن ملاحظته إلاّ من قبل الفاحص. وقد تحدث الشفة المشقوقة مع الحنك المشقوق أو من دون ذلك، وكذلك قد يحدث الحنك المشقوق مع الشفة المشقوقة أو من دون ذلك.

قد يكون هذا التشوه الخَلْقي معزولاً لا ترافقه تشوهات في أجهزة أخرى، وقد يكون جزءاً من متلازمة تشوهية مثل متلازمةVan der Woude ومتلازمة Stickler ومتلازمة Treacher Collins. جدير بالذكر أن ما يقرب من ٤٠٪ من الأطفال المصابين بحنك مشقوق من دون شقوق في الشفة يكون لديهم متلازمات تشوهية. ويزداد خطر ولادة طفل يحمل هذا النمط من التشوه الخلقي إذا كان معزولاً بزيادة عدد الأقارب المصابين. وتشمل العوامل البيئية التي تزيد من خطر شقوق الشفة والحنك تعاطي الكحول والتدخين في أثناء الحمل، كما تزيد بعض العقاقير من حالات الإصابة



الشكل (١): صور فوتوغرافية لحالات مختلفة من الشفة المشقوقة:
أ: شفة مشقوقة احادية الجانب غير مكتملة incomplete unilateral cleft lip، يتوضع الشق في جهة واحدة من الشفة العليا.
ب: شفة مشقوقة احادية الجانب مكتملة complete unilateral cleft lip، يتوضع الشق في جهة واحدة من الشفة العليا وقاعدة الأنف.
ج: شفة مشقوقة ثنائية الجانب غير مكتملة incomplete bilateral cleft lip، يقع الشق في جانبي الشفة العليا.
د: شفة مشقوقة ثنائية الجانب مكتملة، يصل الشق منها إلى قاعدة الأنف.



الشكل (٢): مخطط يبدي أنماط الحنك المشقوق. قد يقتصر الشق على الحنك الرخو ويبدو بشكل شق صغير، وقد يمتد ليشمل الحنك الصلب.

مثل الفينيتوين phenytoin وفالبروات الصوديوم sodium valproate، والميتوتريكسات methotrexate، فضلاً عن أن تغذية الأم الحامل قد تؤثر في الإصابة.

يعاني الأطفال صعوبات في التغذية، تكون أكثر حدة في حالات الأحناك المشقوقة. وتعود صعوبة التغذية إلى عدم قدرة الطفل على الرضاعة وتحقيق عملية المص كاملة. وفي حالة شقوق الحنك الصلب تدخل السوائل من الفم إلى الأنف عبر الفتحة الواقعة في سقف الحلق.

ويؤثر الحنك المشقوق أيضاً في كلام الطفل، فالحنك السوي مهم لإتمام الكلام، وقد يبقى نمط كلام الطفل مضطرباً بعد الإصلاح والعمل الجراحي. وتشيع الأخماج الأذنية في الأطفال الذين يولدون مع أحناك مشقوقة، وتحدث الأخماج لأن عضلات الحنك لا تفتح النفير (قناة استاكيوس Eustachian tube) الذي ينزح السوائل من الأذن الوسطى؛ مما يؤدي إلى تجمع السوائل وزيادة خطر الإصابة وفقدان السمع. كما يضطرب بزوغ الأسنان أيضاً في الأطفال وتظهر بصورة غير منتظمة.

تشخص شقوق الشفة والحنك قبل الولادة بتخطيط الصدى ultrasound، أما بعد الولادة فيتم التشخيص بالفحص السريري.

تجرى التدابير العلاجية من قبل فريق طبي مؤلف من اختصاصيين وجراحين وكذلك اختصاصيين في معالجة النطق. ويتم التصدي لمشكلة التغذية أولاً، إذ يمكن إرضاع الطفل المصاب بشفة مشقوقة على نحو طبيعي، أما الطفل المصاب بحنك مشقوق فتتم تغذيته غالباً باستخدام سدادة الحنك palatal obturator من أجل غلق الفتحة وتسهيل عملية الرضاعة.

يعتمد توقيت إصلاح الشفة المشقوقة جراحياً على حكم الجراح الذي سيقوم بتنفيذ العملية .ويجري العمل الجراحي عادة بين عمر ١ و ٣ أشهر بهدف إغلاق الفتحة في الشفة العليا، وإصلاح العضلات بحيث تبدو الشفة طبيعية في أثناء الحركة. بالمقابل يهدف العمل الجراحي في حالة شق الحنك إلى توفير النطق السوي والنمو الوجهي الطبيعي والسمع في الرضيع المصاب، ويجري غالباً بين الشهر الثالث والثامن عشر، وقد يمتد التوقيت إلى ما بعد ذلك وفقاً لنمط الشق، وقد يحتاج إلى أكثر من عملية من أجل إغلاق الشق وتحسين النطق.

٢- حَنَف القدم (حَنَف قفدي فحجي) (Clubfoot) (Talipes equinovarus)

حَنف القدم هو اضطراب عضلي هيكلي شائع ناجم عن تشوه في القدم والكاحل، قد يكون في قدم واحدة وغالباً ما يحدث في القدمين.

جاء مصطلح حَنَف قفدي فحجي Talipes equinovarus من اللاتينية، إذ تعني Talipes الحنف وتعني Equino القفد، أي إن عقب القدم مرتفع، وتعني varus الفحج، أي إن القدم منحنية إلى الداخل، ويكون الجزء الأوسط من القدم ملتوياً أيضاً نحو الداخل.

تبدو الأقدام قصيرة جداً وعريضة، وتبقى ثابتة وغير قابلة للتحريك كما في القدم الطبيعية، لأن وتر أشيل في الجزء الخلفي من عقب الطفل يكون مشدوداً جداً والأوتار قصيرة أيضاً، ولذلك تكون القدم منحنية بشدة، ويبدو الفرد وكأنه يمشي على كاحله (الشكل ٣).

تُلفى درجات مختلفة من تشوهات القدم في الأطفال. وهناك سلم لتصنيفها يدعى سلَم بيراني Pirani score، تصنف فيه لتقييم شدة حَنَف القدم في الأطفال من ٠-٦، وترتفع نسبة تشوهات القدم مع زيادة الدرجات.



الشكل (٣): صور توضيحية لأنماط حنف القدم. وتبدو الدرجات المختلفة من تشوهات القدم بحسب المنطقة المشوهة.

تجدر الإشارة إلى أن هذا النمط من التشوه الخَلْقي غير مؤلم، غير أن العلاج يجب أن يبدأ باكراً، إذ قد تؤدي هذه الحالة إلى مشاكل واضطرابات مهمة في أثناء نمو الطفل، ويساعد العلاج المبكر الأطفالَ على أن يعيشوا حياة طبيعية.

يُعدُّ حَنَف القدم واحداً من أكثر العيوب الخَلْقية انتشاراً، إذ تقدر نسبة انتشاره بـ ١ لكل ١٠٠٠ ولادة حية. واحتمال ولادة الذكور بهذا العيب الخلقي هو ضعف احتمال ولادة الإناث. كما أن ولادة طفل في العائلة يزيد من احتمال ولادة إخوة له يحملون العيب ذاته بنسبة تصل إلى ٣٠٪.

أتاح التقدم التقني في مجال علم الوراثة للباحثين في البدء تحديد المسببات المعقدة لحَنَف القدم. وأصبح من الواضح أن حَنَف القدم هو اضطراب متغاير heterogenous (غير متجانس)، ويعتقد أن بعض العوامل الجينية تساهم في ظهوره. ففي ٢٠٪ من الحالات يرتبط حنف القدم باعوجاج المفاصل البعيدة distal arthrogryposis، وحثل التأتر العضلي myotonic dystrophy، أو ببعض المتلازمات مثل متلازمة إدوارد (تثلث الصبغي ١٨)، أو متلازمة خبن deletion الذراع الطويلة من الصبغي ٢٢ (22q11)، في حين يبقى المسبب لهذا التشوه مجهولاً في معظم الحالات المتبقية.

اقتُرحت العديد من النظريات لتعليل حنف القدم بناءً على بعض التشوهات التشريحية بما فيها توقف الحركة ضمن الرحم intrauterine immobility، وتليف الأنسجة العصبية والأوعية الدموية والضامة. وتشاهد التشوهات الوعائية في أكثر من ٨٠ ٪ من المرضى، وتتكون غالباً من نقص تنسج الشريان الأمامي القصبي، غير أن الأساس الجيني لهذا التشوه غير معروف. بالمقابل كشفت الدراسات الجينية وجود قصة عائلية إيجابية تجاه هذا النمط من التشوه في ٢٥٪ من المرضى، مما يدعم نظرية المسبب الجيني لحَنَف القدم.

حددت الدراسات الحديثة سبيل نمو أساسي مهم في إحداث حَنَف القدم، وهو السبيل الانتساخي PITX1-TBX4 المسؤول عن التنامي المبكر للأطراف، إذ يُعَبّر عن الجينات PITX1 و TBX4 على نحو فريد في الأطراف الخلفية، مما يساعد على تفسير الشكل الظاهري للقدم المشاهد لدى الأفراد حاملي الطفرات في تلك الجينات.

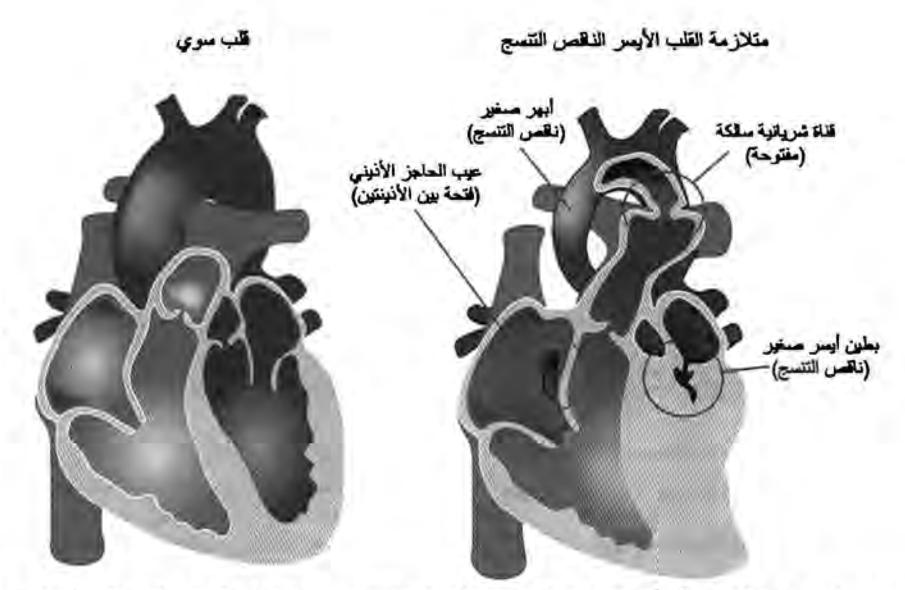
٣ - عيوب القلب الخَلْقيّة Congenital heart disease (CHDs)

تُعَدُّ تشوهات القلب والأوعية الدموية المسبب الأساسي للوفيات في السنة الأولى من العمر حول العالم. وتراوح نسب حدوثها بين ١٩و٧٥ لكل ألف مولود حيٍّ، وتزداد هذه النسبة على نحو أكبر في الإجهاضات.

تشمل عيوب القلب الخَلقيّة مجموعة متنوعة من التشوهات في بنى القلب أو في أوعيته الدموية الرئيسة. وتحدث هذه العيوب حين لا يتم تطور القلب أو الأوعية الدموية الأساسية على نحو صحيح قبل الولادة.

ويُتعرقل في معظم أنواع عيوب القلب الخلقية تدفق الدم في القلب أو الأوعية المجاورة له، أو يكون تدفقه غير طبيعي. وفي بعض الحالات النادرة يولد الطفل ولديه بطين واحد فقط، أو يخرج الشريان الرئوي والشريان الأبهر من البطين ذاته، كما يلاحظ في بعض الحالات عدم تشكل أحد جانبي القلب تشكلاً كاملاً.

ومن عيوب القلب الخلقية متلازمة القلب الأيسر الناقص التنسج hypoplastic left-heart syndrome (HLH)، وهي من أخطر عيوب القلب الخلقية، إذ يكون الجانب الأيسر من القلب غير مكتمل النمو، ولا يتم تدفق الدم من خلال الشريان الأبهر إلاّ عبر القناة الشريانية ductus arteriosus؛ التي تُغلق عادة في غضون بضعة أيام من الولادة؛ لذا يبدو الطفل طبيعياً حين الولادة، ولكن لدى انغلاق القناة الشريانية يعرقل وصول الدم إلى الشريان الأبهر وتخفق



الشكل (٤): رسم توضيحي لبعض عيوب القلب الخلقيّة. يقارن الشكل بين القلب السوي بجميع بنياته الداخلية الطبيعية وبين التشوهات التي قد تحدث فيها مؤدية إلى ظهور عيوب خلقية مختلفة.

الدورة الدموية (الشكل ٤).

ويؤدي عدم انغلاق القناة الشريانية حين الولادة إلى نوع آخر من التشوه الخلقي يدعى القناة الشريانية السالكة patent ductus arteriosus. ومن تشوهات القلب الخلقية عيوب انسدادية Obstruction defects حيث تضيق شرايين القلب أو أوردته أو صماماته جزئياً أو كلياً مانعة تدفق الدم على نحو سوي.

وضعت الدراسات الكلاسيكية عيوب القلب الخَلقيّة ضمن قائمة الأمراض متعددة العوامل نظراً لتأثير كل من العوامل الجينية والبيئية. ومع التقدم التقني الجزيئي والانتهاء من سَلْسَلة المجين البشري ازدادت الأدلة على وجود دور أقوى للعوامل الجينية.

ويعد نمط توريث عيوب القلب الخَلقيّة متغايراً إلى حد كبير، وقد تكون الطفرات عائلية موروثة أو تكون فُرادية sporadic غير موروثة. وقد تكون الطفرات العائلية صبغية جسدية سائدة autosomal dominant أو متنحية autosomal recessive، أو تكون مرتبطة بالصبغي الجنسي X (X-linked). ويبين الجدول رقم ١ بعض المتلازمات الجينية والصبغية التي ترافق التشوه القلبي:

وتعد هذه الطفرات عالية النفاذية penetrant، وتؤدي إلى مجموعة متنوعة من المظاهر السريرية. كما أظهرت العديد من الدراسات أن المسبب الرئيس في أغلب حالات عيوب القلب الخَلقيّة يعود إلى طفرات جديدة (أي غير موروثة من الوالدين) سائدة dominant De Novo. وأكدت أن نسب انتشار العيب تزداد في المجتمعات التي يشيع فيها التزاوج بين ذوي القربى لتصل إلى ثلاثة أضعاف.

وتتضمن العوامل المسببة: الشذوذات الصبغية واضطرابات أحادية الجين، وتؤلف نسبة ٨ ٪ من مجمل حالات العيوب القلبية الخلقية، وعوامل بيئية ماسخة environmental teratogens بنسبة ٢٪، ومسببات متعددة العوامل معقدة تؤلف النسبة العظمى ٩٠٪.

قد يكون التشوه القلبي معزولاً Non-syndromic، وقد يرافق التشوهات القلبية في ٢٥- ٤٠ ٪ من الحالات العديد من المتلازمات والشذوذات الصبغية الأخرى. فعلى سبيل المثال ٥٠٪ من المصابين بتثلث الصبغي ٢١ (متلازمة داون) لديهم تشوهات قلبية خلقية بدءاً من عيوب في الحاجز الأذيني أو البطيني إلى آفات في القناة الأذينية البطينية atrioventricular canal lesions، وتزداد النسبة في حالة تثلث الصبغي ١٣ إلى ٨٠٪؛ وكذلك الحال في متلازمة إدوارد Edwards, Syndrome (تثلث الصبغي ١٨). ويعاني ما يقرب من ثلث الإناث اللواتي لديهن متلازمة تيرنر Turner syndrome, monosomy X أمراضاً وتشوهات قلبية خلقية تكون عادة في الجانب الأيسر للقلب. كما تلاحظ التشوهات القلبية في متلازمة دي جورج DiGeorge أو متلازمة خبن 22q11 deletion syndrome، وترافقها تشوهات في التوتة thymus والغدة الدرقية، وتنجم عن نمو القوس البلعومية نمواً شاذاً. بالمقابل اكتشفت طفرات في جينات معينة تفضي إلى متلازمات ترافقها عيوب خَلْقية في القلب، فمثلاً تؤدي الطفرة في الجين Fibrillin1 (FBN1) إلى ظهور متلازمة مارفانMarfan syndrome التي تتميز بتوسع تدريجي في جذر

الجدول (١): الاضطرابات الجينية والصبغية المسببة لعيوب القلب الخلقية		
الاضطراب	**الشذوذ**	**التشوهات القلبية المرافقة**
متلازمة داون Down's syndrome تثلث الصبغي ٢١	صبغي ٢١ إضافي	عيوب الحاجز الأذيني البطيني Atrioventricular septal defects (AVSDs)
متلازمة ادوارد Edward's syndrome تثلث الصبغي ١٨	صبغي ١٨ زائد	عيب الحاجز الأذيني atrial septal defect (ASD) عيب الحاجز البطيني ventricular septal defects (VSD) القناة الشريانية السالكة patent ductus arteriosus (PDA)
متلازمة باتو Patau syndrome تثلث الصبغي ١٣	صبغي ١٣ زائد	عيب الحاجز الأذيني عيب الحاجز البطيني القناة الشريانية السالكة
أُحادية monosomy الصبغي X متلازمة تيرنر Turner syndrome	صبغي X وحيد لدى الإناث	عيب الحاجز البطيني القلب الايسر الناقص التنسج hypoplastic left-heart syndrome أمراض الصمام الأبهري ثنائي الشرف bicuspid aortic valve disease
متلازمة دي جورج DiGeorge syndrome	خبن في الذراع الطويلة من الصبغي ٢٢ 22q11	عيب الحاجز البطيني رباعية فالو (tetralogy of Fallot, TOF) شذوذات في الأقواس arch abnormalities
متلازمة تشار Char syndrome	طفرة في الجين TFAP2B	القناة الشريانية السالكة
حذف 22q11.2	شذوذ بنيوي صبغي	عيب الحاجز البطيني رباعية فالو تشوهات في الأقواس
حذف 1p36	شذوذ بنيوي صبغي	اعتلال عضلة القلب cardiomyopathy القناة الشريانية السالكة

الأبهر aortic root dilation مع استعداد للتسلخ dissection.

وتسبب الطفرات النقطية point mutations في الجينات التي تتدخل بصورة مباشرة أو غير مباشرة في أثناء تشكل القلب في ظهور حالات العيوب القلبية المنعزلة Isolated CHDs، إذ تشارك تلك الجينات في تنظيم الانتساخ transcriptional regulation أو التنبيغ (نقل الإشارة) signal transduction أو في الترميز إلى بروتينات بنيوية قلبية. ومن تلك الجينات الجين ZIC3 الذي يرمز إلى عامل الانتساخ Zinc finger، وترتبط الطفرات في هذا الجين بظهور عيوب القلب والأوعية الدموية، مثل تبادل موضع الشرايين الكبيرة transposition of the great arteries، وانقطاع القوس الأبهرية interrupted aortic arch, IAA، إلى جانب تشوهات أخرى في النمو.

واهتم الباحثون في الآونة الأخيرة بالجين NKX2-5 اهتماماً كبيراً، إذ يرمز إلى عامل الانتساخ NKX2-5 الذي تبيّن أن الشكل الطافر منه يساعد على نحو غير مباشر على نشوء عيوب القلب الخلقية. ومع تحديد أكثر من ٥٠ طفرة مختلفة في هذا الجين فإن عدداً قليلاً منها يُعرف دوره حتى الآن.

ومن الأسباب غير الجينية لظهور عيوب القلب الخلقية بعض العوامل البيئية الماسخة، مثل مركبات ثنائي الفينيل متعدد الكلور والمبيدات الحشرية وتناول الأم الحامل الأدوية

المضادة للصرع والإصابة بالحصبة الألمانية، وقد أظهرت الدراسات أن خطر تشوهات القلب يزيد خمسة أضعاف في الأطفال الذين يولدون لأمهات مريضات بالسكري. كما بينت أن خطر الإصابة برباعية فالو tetralogy of fallot يزداد في حالات مرض السكري غير المنضبط، وبيلة الفينيل كيتون phenylketonuria غير المعالجة. ومن الأسباب غير الجينية أيضاً السمنة وتناول الأدوية المضادة للفيروسات.

٤- عيوب الأنبوب العصبي Neural tube defects (NTD)

تُعد عيوب تشكل الأنبوب العصبي ثالث التشوهات الخَلْقية شيوعاً بعد العيوب القلبية الخَلْقية والعيوب البولية التناسلية genitourinary defects، إذ تُقدِّر الإحصائيات العالمية ولادة أكثر من ٣٠٠,٠٠٠ حالة سنوياً، وأكثر من ٤٠,٠٠٠ حالة وفاة، و ٣,٢ ملايين حالة إعاقة.

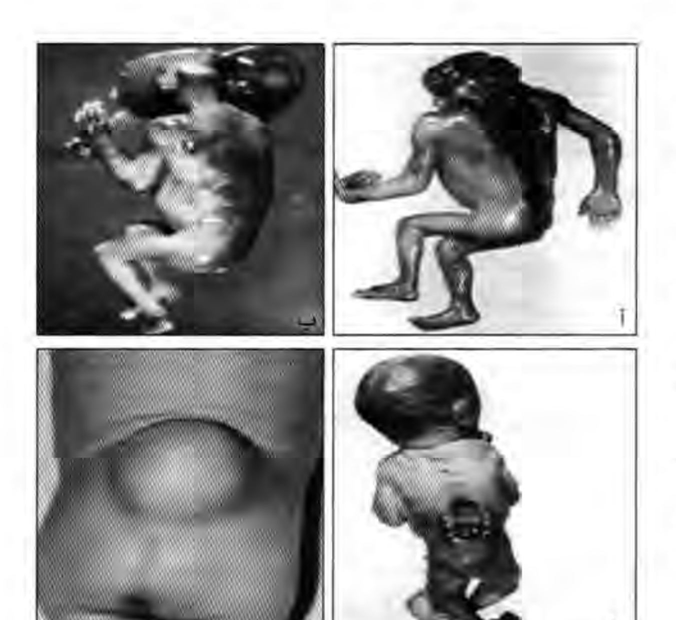
يُشير مصطلح عيوب الأنبوب العصبي إلى مجموعة من التشوهات الخَلْقية المعقدة التي تصيب الجهاز العصبي المركزي. وتنجم هذه العيوب عن إخفاق انغلاق الأنبوب العصبي جزئياً أو كلياً في الأسبوع الثالث أو الرابع من النمو الجنيني، تاركاً الأنسجة العصبيّة مكشوفة للبيئة خارج الجنينية، مما يجعلها معرّضة للتنكّس degeneration و/أو لفقدانها وظيفتها العصبية.

تُصنف عيوب الأنبوب العصبي وفق تصنيفين أساسيين؛ يعتمد أحدهما على نمط التشوه (مفتوح أو مغلق) حيث تكون النسج العصبية في العيوب المفتوحة مكشوفة أو مغطاة بغشاء رقيق، أما في العيوب المغلقة فتكون النسج العصبية مغطاة بالجلد، ويعتمد التصنيف الآخر على مكان حدوث الإصابة (في الدماغ أو في النخاع).

تشتمل عيوب الأنبوب العصبي على طيف واسع من الأنماط الظاهرية. وتُعدّ حالات السِنْسِنة (الشوك) المشقوقة spina bifida وانعدام الدماغ anencephaly من أكثر هذه الأنماط شيوعاً، وتظهر حالات القيلة الدماغيّة encephalocele بنسبٍ أقل، في حين تُعدُّ حالات انعدام الدماغ وانشقاق القحف والسيساء craniorachischisis من الحالات النادرة (الشكل ٥).

ما تزال أسباب حدوث عيوب الأنبوب العصبي مُبهمة ومُعقّدة، ولكن ترى كثير من الدراسات تدخُّل مجموعة من العوامل الجينية والعوامل البيئية في إحداثها، إذ تؤدي العوامل الجينية الدور الحاسم باستجابتها للعوامل البيئية.

يحظى جين methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) باهتمام بالغ لدوره الأساس في تشكل الأنبوب العصبي بأداء الإنزيم MTHFR في سبيل استقلاب الفولات Folate . وقد أكّدت الدراسات أهميّة دور الفولات (أحد أشكال حمض الفوليك - فيتامين B9) في أثناء النمو الجنيني. ويُعدُّ حمض الفوليك أحد العوامل المُحدِّدة لظهور عيوب الأنبوب العصبي، إذ له شأن أساسي في أثناء عملية التكاثر الخلوي و عملية اصطناع الدنا وتصليحه ومَثْيَلته (DNA methylation).

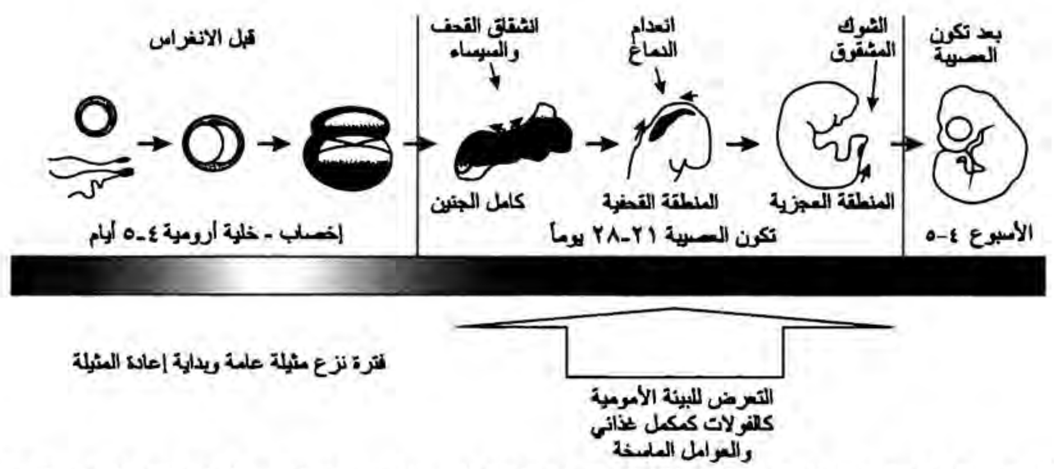


الشكل (٥): صور توضيحية لأنماط بعض عيوب الأنبوب العصبي
أ: انعدام الدماغ أو غيابه. ب: قيلة دماغية. ج: شوك مشقوق مفتوح. د: شوك مشقوق مغلق

كما أشارت الدراسات إلى أهميّة تناول حمض الفوليك قبل الحمل للوقاية من حدوث عيوب الأنبوب العصبي، والاهتمام بتوعية النساء في سن الإنجاب وحثّهن على ضرورة تناول حمض الفوليك والأغذية الغنيّة به طوال فترة الحمل.

بالمقابل تشير الدراسات الحديثة إلى احتمال تدخل اضطرابات وظيفية مختلفة في عمل الجينات epigenetic تؤدي إلى الإصابة بعيوب الأنبوب العصبي من خلال تنظيم التعبير الجيني.

وتشمل هذه الاضطرابات الوظيفية الوراثية مثيلة الدنا DNA methylation، وتعديلات في الهستونات؛ تتضمن تعديلات ما بعد الترجمة post-translational، كالأستلة والرنا الصغيرة المتدخِّلة small interfering RNAs، وتدخُّل بعض البروتينات التي تؤثر في التفاف (تطوي) coiling الكروماتين. وتشير الدراسات إلى أن الخلل في مثيلة الدنا قد يتدخل في عملية انغلاق الأنبوب العصبي انغلاقاً سوياً مؤدياً إلى ظهور عيوب في الأنبوب العصبي (الشكل ٦).



الشكل (٦): مخطط توضيحي يبين تغيرات المثيلة في أثناء نمو الجنين. يحدث نزع مثيلة سريع ومباشر بعد الإخصاب، يتبعه إعادة المثيلة في مرحلة الكيسة الأرومية. يشار إلى اتجاه اندماج الأنبوب العصبي في أثناء عملية تشكل العصيبة بالأسهم مما يؤدي إلى انغلاق المسم العصبي المنقاري rostral neuropore (المنطقة المظللة باللون الأسود) في المنطقة القحفية، والمسم العصبي الخلفي في المنطقة العجزية.

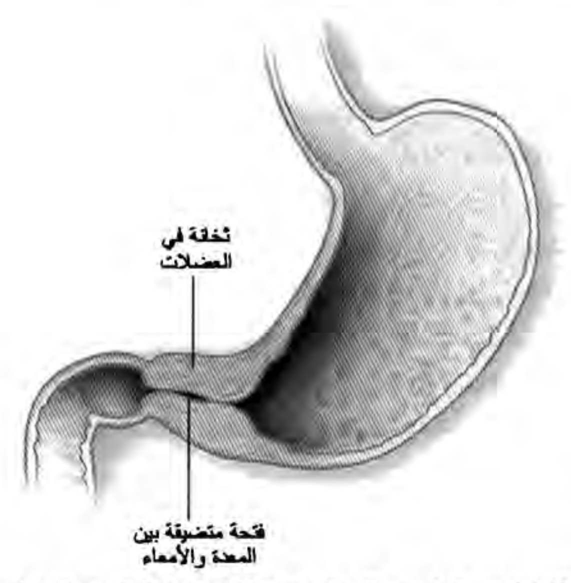
تسهم بعض العوامل غير الوراثية في ازدياد خطر حدوث عيوب الأنبوب العصبي مثل حالة الأم الصحية كمرض السكري والسمنة، كما تؤدي بعض العوامل البيئية الماسخة كالتدخين واستخدام العقاقير المضادة للصرع الدور ذاته. وتشير العديد من الدراسات إلى أهميّة طبيعة غذاء الأم في تحديد ناتج الحمل؛ فمثلاً يفضي ارتفاع سكر الدم إلى زيادة خطر إصابة الجنين بعيوب الأنبوب العصبي.

٥- تضيق البواب Pyloric stenosis

حالة شائعة في الرضع، تثخن فيه عضلات البواب وتتضخم مانعة الطعام من الوصول إلى الأمعاء الدقيقة. تظهر أعراضه بين ٢ و٦ أسابيع بعد الولادة، ويبدو ظهوره بعد ٣ أشهر من العمر (الشكل - ٧).

يتجلى سريرياً بقياء قذفي وتمعج معوي واضح وتورم مجسوس في البواب، كما يعاني الأطفال من فقد الوزن وحالة تجفاف وإمساك مع شعور دائم بالجوع. وينخفض تركيز شوارد الكلور والهدروجين في المصل. ويُعد تضيق البواب من أكثر الحالات التي تتطلب التدخل الجراحي في السنة الأولى من العمر.

ومع تواتر تضيق البواب، تبقى المسببات المرضية غير واضحة. لا يزال الجدل قائماً حول هذا النمط من العيوب، فيَعُدّها بعضهم من التشوهات الخلقية، في حين يَعُدّها آخرون مكتسبة. ويبقى الاستعداد الجيني جنباً إلى جنب مع العوامل البيئية هو التفسير الأكثر قبولاً. ويعد فرط غاسترين الدم الوليدي وفرط حموضة المعدة والولادة المبكرة prematurity عوامل خطر لظهور هذه الحالة. ويزيد تدخين الأم الحامل من عامل الخطر بنسبة تصل إلى الضعفين.



الشكل (٧): رسم توضيحي لتضيق البواب. تثخن عضلات البواب وتتضخم فتضيق الفتحة بين المعدة والأمعاء مما يؤدي إلى عرقلة وصول الطعام إلى الأمعاء الدقيقة

كما أشارت العديد من الدراسات إلى أن الإرضاع الصناعي بدلاً من الرضاعة الطبيعية تزيد من خطر الإصابة أيضاً، لكنها لم تحدد فيما إذا كان السبب يعود إلى آلية الإرضاع الصناعي أو أنه يرجع إلى تركيب الحليب الصناعي ذاته. كما يعد تناول بعض الأدوية عن طريق الفم في الأسابيع الستة الأولى من الحياة، مثل أزيثروميسين أو الأريثروميسين من مسببات تضيق البواب. أثبتت الدراسات أن الأب والأم يساهمان في ظهور هذا النمط من التشوه، مما يشير إلى أن البيئة داخل الرحم لا تعد عاملاً مسبباً.

تُلاحظ حالة تضيق البواب في الرضّع ذوي الأصول

القوقازيّة على نحو شائع، في حين يظهر بنسب أقل بين الهنود والشعوب الآسيوية. ويظهر بنسبة ٦- ٣٣٪ مترافقاً مع تشوهات أخرى في الجهاز العصبي المركزي و السبيل الهضمي أو البولي.

كما لوحظ أن المولود الأول يكون مصاباً في ٣٠-٤٠٪ من الحالات، وتزيد القصة العائلية من احتمال الإصابة، كما تزداد بمعدل خمسة أضعاف في حالة القرابة بين الأبوين من الدرجة الأولى.

أكدت الدراسات المدرسية (الكلاسيكية) دور الاستعداد الجيني بوصفه أحد مسببات تضيق البواب، إذ عرف هذا المرض بأنه نموذج عن الأمراض الوراثية متعددة العوامل المتأثرة بالجنس Sex-influenced؛ إذ تفوق إصابة الذكور إصابة الإناث بنسبة ٥: ١. ونادراً ما يحدث نتيجة لتوريث جسدي سائد.

بالمقابل تبين في بعض الدراسات أن احتمال إنجاب الإناث المصابات لذرية مصابة هو ثلاثة أضعاف احتمال إصابة الذكور. ويكون خطر إنجاب ذكور مصابين لأمهات مصابات بنسبة تصل إلى ٢٠٪

ارتبطت عدة مواقع جينية بحالات تضيق البواب، ومن تلك المواقع بعض الجينات على الذراع الطويلة للصبغي ١٢ والذراع القصيرة من الصبغي ١٦ (16p13-p12)، وعلى الذراع الطويلة منه أيضاً (16q24)، وكذلك بعض الجينات على الذراع الطويلة من الصبغي ١١ (11q14-q22)، وعلى الذراع الطويلة من الصبغي الجنسي X (Xq23). فعلى سبيل المثال بيّنت بعض الدراسات دور تغير التعبير الجيني للجين NOS1 الواقع على الذراع الطويلة من الصبغي ١٢، وكذلك ارتباط بعض التعددات الشكلية polymorphisms في الجين ذاته بحالات تضيق البواب.

الأمراض الوراثية المتعددة العوامل اللاتشوهية الخلقية

محمد علي عجلوني

يُدرس من هذه الأمراض:

١- داء ألزهايمر.

٢- الفُصام .

٣- الاضطراب المزاجي ثنائي القطب.

٤- السرطان (من كل الأنماط).

٥- السكري.

٦- الربو .

٧- الذاتوية.

٨- داء الشريان الإكليلي.

٩- فرط الضغط الشرياني.

١٠- البدانة.

١- داء الزهايمر Alzheimer disease

يصيب هذا المرض (المسؤول عن ٦٠-٧٠٪ من حالات الاعتلال المعرفي المترقي بين المسنين) ١٠٪ من الناس فوق عمر ٦٥ سنة؛ و٤٠٪ فوق ٨٥ سنة، ويتميز بالخرف dementia المترقي وبفقد الذاكرة وبتشكل لويحات نشوانية وحبائك (تشابكات) tangles ليفية عصبية في الدماغ؛ ولا سيما في القشر الدماغي والحُصَين hippocampus. تسبب اللويحات والحبائك خسارة مترقية في العصبونات، ويحدث الموت بعد ٧-١٠ سنوات من ظهور أول عرض.

يتضاعف اختطار حدوث داء ألزهايمر في من يوجد في أحد أقربائه من الدرجة الأولى إصابة بالداء. ينجم ٩٠٪ من الحالات عن طفرة في أكثر من موضعlocus واحد، ويتبع نحو ١٠٪ نمط الانتقال الصبغي الجسدي السائد. كما يصاب ٣-٥٪ من المرضى في سن مبكرة (بعمر أقل من ٦٥ سنة) ويرجَح هذا أن يكون المرض موروثاً بطراز صبغي جسدي سائد.

داء ألزهايمر هو مرضٌ جيني متغاير الجينات. يمكن عزو نصف الحالات ذات البدء المبكر إلى طفرات في واحد من ثلاثة جينات تؤثر ثلاثتها في ترسب النشواني بيتا -β amyloid. يتشابه جينان منها- وهما: presenilin 1 (PS1) وpresenilin 2 (PS2) - فيما بينهما تشابهاً كثيراً؛ وتشارك منتجاتهما في تشطر بروتين طليعة النشواني بيتا -amyloid β precursor (APP) بوساطة إنزيم γ-secretase (الذي يقوم بعملية تعديل بعد الترجمة). تحدُ طفرات كسب الوظيفة الحادثة في الجينين PS1 و PS2 من تشطر APP بحيث تتراكم أشكاله المُنتِجة للنشواني بيتا على نحو مفرط وتترسب في الدماغ، ويُعتقد أن هذا هو السبب الأساسي لداء ألزهايمر. تؤدي الطفرات في PS1 نموذجياً إلى بدء مبكر على نحو خاص بحيث تحدث الأعراض الأولى للمرض في العقد الخامس من العمر، كما ينجم عدد صغير من حالات الداء ذات البدء المبكر عن طفرات في جين ثالث هو جين APP الذي يرمز بروتين APP نفسه؛ والذي يتوضع على الصبغي (٢١). تخرب هذه الطفرات المواضع الطبيعية لتشطر secretase؛ مما يسبب أيضاً إنتاج بروتين شاذ طويل. وما يثير الانتباه وجود ثلاث نسخ لهذا الجين في الأفراد المصابين بتثلث الصبغي (٢١)، حيث تؤدي النسخة الزائدة إلى ترسب النشواني وحدوث داء ألزهايمر في المصابين بمتلازمة داون.

هناك عامل اختطار مهم لحدوث الشكل المتأخر البدء من داء ألزهايمر، وهو التفاوت الأليلي allelic variation في جين apolipoprotein E (APOE) الذي يملك ثلاثة الائل رئيسية: epsilon٢ و٣ و٤. أظهرت دراسات أُجريت في شعوب مختلفة أن الأفراد الذين يملكون نسخة واحدة من الأليل epsilon 4 يرجح أن يصابوا بداء ألزهايمر بمعدل ٢-٥ أضعاف إصابة عموم السكان. يختلف الاختطار إلى حد ما بحسب السكان، إذ يزداد الاختطار المرتبط بإبسيلون (٤) عند الأوربيين واليابانيين؛ وينخفض نسبياً عند شعوب أمريكا اللاتينية Hispanic والأمريكيين الأفارقة. وعلى الرغم من الارتباط القوي بين إبسيلون (٤) وداء ألزهايمر فإن نصف الأفراد الذين يصابون بالداء متأخر البدء تقريباً لا يملكون نسخة إبسيلون (٤)، ويبقى العديد من متماثلي الائل إبسيلون (٤) خالين من الداء حتى في سن متقدمة. لا يشارك المنتج البروتيني لجين apolipoprotein E في شطر APP، ويبدو أنه يشارك في التخلص من النشواني في الدماغ.

يشير تفريس scan المجين إلى وجود جينات داء الزهايمر إضافية مع دليل قوي على وجود جينات مؤهبة في الصبغيات (١٠) و(١٢) على نحو خاص. يرمز جين متوضع في الصبغي (١٢) الى بروتين α-2 macroglobulin، وهو مثبط بروتياز يتأثر مع جين apolipoprotein E. يرمز جين آخر في هذه المنطقة بروتيناً مرتبطاً بمستقبلة الليبوبروتين منخفض الكثافة LRP الذي يتأثر أيضاً مع apolipoprotein E، وليس من المؤكد أن لهذه الجينات شأناً مهماً في حدوث الداء.

لداء ألزهايمر ملامح عديدة تجعله حروناً على التحليل الجيني؛ فإضافة إلى تغاير جيناته من الصعب التأكد من تشخيص المرض في الأفراد الأحياء؛ وإنما يتم بفحص الدماغ في الجثة فقط؛ على الرغم من أن الملامح السريرية وتصوير الدماغ يوفر دليلاً قوياً على أن الفرد مصاب بداء ألزهايمر، ولما كانت أعراض المرض قد تبدأ متأخرة جداً فقد يموت بعض حاملي الطفرة المؤهبة بسبب آخر قبل ظهور أعراض المرض، ويوضع التشخيص لذلك خطأً على أنهم غير حملة. تظهر هذه الأنماط من الصعوبات ليس فقط مع داء ألزهايمر وإنما مع أنماط عديدة أخرى شائعة من أمراض الكهولة، وعلى الرغم من هذه العوائق فقد حُدد اليوم العديد من جينات داء ألزهايمر؛ مما أدى إلى فهم المرض فهماً أفضل؛ وإلى إمكان وضع علاج أكثر نجاعة.

٢-الفُصام Schizophrenia

يصيب الفُصام ١٪ من سكان العالم، ويمثل مع الاضطراب المزاجي ثنائي القطب bipolar disorder المرضين النفسيين الرئيسين، وهو مرض نفسي مدمِّر؛ يشيع بدؤه في سن اليفع المتأخر أو أول الكهولة؛ ويتميز بشذوذات في التفكير والانفعال والعلاقات الاجتماعية، وغالباً ما يرافقه تفكير وُهامي delusional وهَلاوس hallucinations (جمع هَلْس) ومزاج مضطرب وابتعاد عن الواقع وسلوك غريب أو انسحابي أو غير ملائم (فالفصام- على النقيض من المعتقد الشائع- ليس هو اضطراب الشخصية المنشطرة). دعمت دراسات التوائم والتكدس aggregate العائلي (أي وجود عدة إصابات في العائلة) الإسهام الجيني في الفصام. يقترب اختطار ظهور المرض في ذرية والدٍ مصاب من ٨-١٠٪، وهو أعلى بعشرات المرات من الاختطار في عموم السكان. ترتفع الاختطارات التجريبية حين وجود أقرباء مصابين كثر، فنسبة الاختطار - مثلاً- في فرد لديه شقيق وأب مصابان، هي نحو١٧٪، وتصبح النسبة ٤٠-٥٠٪ إذا كان أبواه مصابين. وينقص الاختطار حين يكون الفرد المصاب في العائلة قريباً من الدرجة الثانية أو الثالثة. تشير دراسات التوائم والتبني إلى أنه من المرجح أن يكون للعوامل الجينية شأن في المرض. يقدر معدل التواؤم في التوائم أحادية البيضة بـ ٤٠-٦٠٪ وفي التوائم ثنائية البيضة بـ ١٠-١٦٪.

أُنجز أكثر من ٢٠ تفريسة scans مجينية في محاولة لتحديد مواضع جينات الفصام، وقد حُدد العديد من المناطق الصبغية ولا سيما الجينات التي يعبر عنها في الدماغ (التي تتآثر منتجاتها مع مستقبلات الغلوتامات)، وجدير بالذكر منها: dysbindin (الصبغي 6p) وneureguling 1 (الصبغي 8p) وD-amino-acid-oxidase activator (الصبغي ١٣)؛ لكن آليات عمل هذه الجينات مازالت مجهولة.

هناك استثناء مهم هو النسبة المئوية الصغيرة (< ٢٪) من كل الفصاميين الموجودة عند أفراد لديهم خبون خلالية interstitial deletions في صبغيات محددة؛ مثل خبن 22q11 المسؤول عن المتلازمة الشراعية القلبية الوجهية. يقدر أن ٢٥٪ من المصابين بهذه المتلازمة يصابون بالفصام حتى في غياب معظم العلامات الجسدية الأخرى المميزة للمتلازمة؛ والآلية غير معروفة. كذلك وجدت خبون خلالية صغيرة (١-١,٥ Mb) متكررة في 1q21.1 ، 15q11.2 ، 15q13.3 في نسبة مئوية صغيرة من المصابين بالفصام، لكن الأذيات الجينية غير معروفة في معظم المصابين بالفصام؛ ولذلك يجب أن تعتمد التوعية الوراثية على أرقام الاختطار التجريبية.

٣- الاضطراب المزاجي ثنائي القطب Bipolar disorder

يُعرف أيضاً بالاضطراب الهوسي- الاكتئابي depressive mania، وهو نُفاس psychosis تُشاهد فيه تأرجحات مزاجية شديدة وعدم استقرار عاطفي. يقترب انتشار المرض في عموم السكان من ٠,٥ - ١٪، لكنه يرتفع إلى ٥-١٠٪ عند أشخاص أحد أقربائهم من الدرجة الأولى مصاب. أثمرت دراسة دنماركية اعتمدت على سجل توائم عن معدل تواؤم concordance ٩٧٪ و٢٤٪ من أجل التوائم أحادية البيضة والتوائم ثنائية البيضة على الترتيب. أشار العديد من دراسات الارتباط linkage analysis إلى احتمال ارتباط العديد من الجينات بالمرض؛ حُدد بعضها بسبب مشاركة نواتجها في أنظمة النقل العصبي التي تستهدفها الأدوية العلاجية (كأجهزة السيروتونين والدوبامين والنورأدرينالين). من الأمثلة على هذه الجينات الجين الذي يرمز Monoamine oxidase A (MAOA)، وناقلة السيروتونين (5HTT) و catechol o- methyltransferase (COMT)-وهي ترافق الاستعداد للفصام؛ لكن ليس ثمة إجماع عام على شأن هذه الجينات في الاضطراب ثنائي القطب؛ وما زال التأثير الدقيق لطفرات هذه الجينات غير واضح.

٤- السرطان Cancer

يعدُّ السرطان ثاني سبب رئيسي للوفاة في الولايات المتحدة، ويعتقد أنه قد يتجاوز عما قريب مرض القلب سبباً رئيساً للوفاة. من الثابت تقريباً أن العديد من الأنماط الرئيسة للسرطان (مثل الثدي، القولون، الموثة، المبيض) تتعنقد على نحو واضح في بعض العائلات، وينجم ذلك عن

مشاركة العوامل الجينية والبيئية. وعلى الرغم من عزل العديد من الجينات السرطانية؛ فإن للعوامل البيئية شأناً مهماً أيضاً في حدوث السرطان بسبب تدخلها في حدوث الطفرات الجسدية. يعتقد على نحو خاص أن التدخين مسؤول عن ثلث السرطانات في البلدان المتطورة جاعلة إياه أهم سبب معروف للسرطان. القوت (أي المواد المُسرطِنة وغياب المُكونات المضادة للسرطان كالألياف والفواكه والخضر) سبب رئيسي آخر للسرطان، وقد يكون مسؤولاً أيضاً عن نسبة قد تصل إلى ثلث حالات السرطان. يعتقد أن نحو ١٥٪ من كل حالات السرطان في جميع أنحاء العالم تنجم عن عوامل خمجية (مثال فيروس الورم الحليمي البشري في سرطان عنق الرحم، وفيروسا التهاب الكبد B وC في سرطان الكبد).

أ- سرطان الثدي: يعدّ ثاني أكثر سرطان مُشخَّص (بعد سرطان الجلد) شيوعاً بين النساء، يصيب نحو ١٢٪ من النساء الأمريكيات اللواتي يعشن ٨٥ سنة أو أكثر؛ ويميت نحو ٤٠٠٠٠ امرأة سنوياً في الولايات المتحدة. وقد كان السببَ الأولَ للوفيات من السرطان بين النساء، لكن سبقه سرطان الرئة مؤخراً. قد يحدث سرطان الثدي عند الرجال أيضاً؛ لكن انتشاره عندهم أقل بمئة مرة مما هو عند النساء. التكدس العائلي لسرطان الثدي معروف منذ قرون، فإذا كان لدى امرأة قريبة من الدرجة الأولى مصابة يتضاعف اختطار إصابتها بسرطان الثدي، ويزداد الاختطار أكثر مع ازدياد عدد القريبات المصابات؛ ويزداد أكثر إذا حدث السرطان في هؤلاء القريبات بمرحلة عمرية مبكرة (قبل سن ٤٥ سنة من العمر).

ثمة عدة جينات يعرف الآن أنها تؤهب النساء لحدوث سرطان الثدي الوراثي، ومن أهمها BRCA1 وBRCA2؛ وهما جينان يشتركان في تصحيح كسور الدنا DNA ثنائية الطاق. كما يمكن لطفرات الخلايا الجنسية التي تحدث في جيني TP53 و CHK2 أن تسبب متلازمة Li-Fraumeni التي تؤهب أيضاً لسرطان الثدي. ينجم داء Cowden (وهو مرض نادر يتميز بالإصابة بأورام عابية hamartomas متعددة وسرطان ثدي) عن طفرات في الجين الكابت للورم PTEN، كما تنجم متلازمة الرنح وتوسع الشعيرات الصبغية الجسدية المتنحية عن عيب في تصليح الدنا، ومن تظاهرات هذه المتلازمة سرطان الثدي. كما أن طفرات في جينات تصليح الدنا MSH1 وMLH2 - التي تؤدي إلى السرطان المستقيمي القولوني اللاسلائلي الوراثي (HNPCC)- تزيد اختطار حدوث سرطان الثدي. يجب التأكيد أن أكثر من ٩٠٪ من سرطانات الثدي ليست موروثة كمرض مندلي. ومن المعروف أن عدداً من العوامل البيئية يزيد من اختطار حدوث سرطان الثدي، تشمل هذه العوامل: عدم الإنجاب؛ الحمل بالولد الأول قبل سن ٣٠، القوت العالي الدهن، تناول الكحول؛ المعالجة المعيضة للإستروجين.

ب- سرطان القولون والمستقيم: يعتقد أن ١/ ٢٠ من الأمريكيين يصاب بسرطان قولون ومستقيم؛ وأن ثلث المشخصين تقريباً يموتون بسببه. وقد حدثت ٥٧٠٠٠ حالة وفاة بسبب سرطان القولون والمستقيم في الولايات المتحدة في عام ٢٠٠٥. يعد هذا السرطان ثاني أكثر سبب وفاة من السرطان شيوعاً بعد سرطان الرئة. وكما في سرطان الثدي يتعنقد سرطان القولون والمستقيم ضمن عائلات. يكون اختطار الإصابة به عند أناس لديهم قريب واحد مصاب من الدرجة الأولى أكثر بـ ٢-٣ مرات من اختطار الإصابة بين عموم السكان.

ينجم سرطان القولون العائلي عن طفرات في الجين الكابت للورم APC؛ أو عن طفرة في واحد من جينات تصليح غلط توافق mismatch الدنا الستة الخاصة بسرطان القولون والمستقيم اللاسلائلي الوراثي HNPCC colonic cancer hereditary nonpolyposis. هناك سبب آخر أقل شيوعاً لسرطان القولون الموروث هو متلازمة Peutz-Jeghers الصبغية الجسدية السائدة. ينجم نحو نصف حالات بوتز - جيغرز عن طفرات في الجين الكابت للورم STK11 الذي يرمز كينازاً بروتينياً. يُشخَّص داء السلائل المعوي اليفعي- وهو داء صبغي جسدي سائد- بظهور ١٠ سلائل أو أكثر قبل سن البلوغ، وقد ينجم عن طفرات في جين SMAD4؛ أو في جين BMPRA1 (جين مستقبلة كيناز سيرين - تريونين)؛ أو في حالات نادرة في جين PTEN.

ومعظم حالات سرطان القولون والمستقيم (أكثر من ٩٠٪) ليست موروثة على نحو صريح، ويرجح أن تنجم عن تآثر معقد بين طفرات جينية جسدية وعوامل بيئية. تشمل العوامل البيئية نقص النشاط الفيزيائي، والقوت المنخفض الألياف العالي الدهن.

ج- سرطان الموثة: يعدّ ثاني أكثر سرطان مشخص عند الرجال شيوعاً بعد سرطان الجلد، بوقوع مقدر بـ ٢٣٠,٠٠٠ حالة جديدة سنوياً في الولايات المتحدة. يزيد وجود قريب درجة أولى مصاب بهذا المرض اختطار حدوث سرطان الموثة ٢-٣ مرات. يقدر أن نحو ٥-١٠٪ من حالات سرطان الموثة تنجم عن طفرات موروثة. يجعل عمر البدء المتأخر نسبياً

لمعظم سرطانات الموثة (العمر الوسطي ٧٢ سنة) التحليل الجيني صعباً، لكن لوحظ أنه قد تخالف الألائل في عدد من المناطق المجينية في خلايا ورم الموثة؛ مما يشير إلى احتمال وجود تبدلات جينية في تلك المناطق. كما أشارت التفريسات المجينية genomic scans إلى أن عدة مناطق جينية قد تحوي جينات الاستعداد لسرطان الموثة، ومن أكثرها أهمية - والمثبت في عدة دراسات- منطقة موجودة في 1q التي تحوي جين RNASEL. ينظِّم مُنتَج هذا الجين- وهو ريبونوكلياز L- التكاثر الخلوي والاستماتة apoptosis، ويعتقد أنه كابت للورم. الطفرات في RNASEL مسؤولة عن نسبة مئوية صغيرة من حالات سرطان الموثة العائلية. وقد تشمل عوامل الاختطار غير الجينية لسرطان الموثة القوت العالي الدهن. ويمكن الوقاية من النقائل metastasis المميتة عادة بسبب ترقي سرطان الموثة البطيء وإمكان كشفه بالفحص الأصبعي وباختبار المستضد النوعي للموثة prostate-specific antigen (PSA).

٥- السكري Diabetes mellitus

سببيات السكري معقدة وليست مفهومة على نحو كامل، وثمة تطور في فهم الأساس الجيني لهذا الداء الذي يؤلف السبب الرئيس للعمى والفشل الكلوي وبتر الطرف السفلي؛ والسبب الرئيسي لمرض القلب والسكتة stroke في سن الكهولة. والسكري عملياً هو مجموعة متغايرة من الاضطرابات تتميز جميعها بارتفاع سكر الدم. وينبغي التركيز على ثلاثة أنماط رئيسة للسكري:

أ- السكري من النمط الأول:

يتميز بارتشاح الخلايا التائية للمعثكلة وبتخريب الخلايا بيتا المنتِجة للأنسولين، ويتظاهر قبل سن الأربعين من العمر، ويوجب على المريض استعمال الأنسولين. كما تتشكل أضداد ذاتية ضد خلايا المعثكلة يمكن ملاحظتها قبل فترة طويلة من ظهور الأعراض. وتشير هذه الموجودات- مع الترافق القوي بين السكري نمط (١) ووجود العديد من ألائل مستضدات الكريات البيض البشرية (HLA) من الصنف II- إلى أن السكري نمط (I) مرض مناعي ذاتي.

يرتفع الاختطار في أشقاء الأفراد المصابين ارتفاعاً كبيراً يصل تقريباً إلى ٦٪ مقارنة بالاختطار بين عموم الناس البالغ بين ٠,٣ و٠,٥ ٪. يرتفع اختطار النكس أيضاً عند وجود والد سكري؛ على الرغم من أن هذا الاختطار يختلف بحسب جنس الوالد المصاب، فإن كان المصاب أماً يكون اختطار إنجاب طفل مصاب بالسكري نمط (١) بين ١-٣٪؛ ويصبح ٣-٦٪ إن كان المصاب أباً.

تشير دراسات التوائم التي أثبتت عدم التواؤم concordance ١٠٠٪ بين التوائم أحادية البيضة في حدوث السكري نمط (١)؛ إلى أن الجينات ليست هي المسؤول الوحيد عن المرض؛ وأن عدوى فيروسية نوعية تسهم في إحداثه عند بعض الأفراد على الأقل.

دُرس تصاحب ألائل نوعية من الهلا صنف II مع السكري (١) على نحو واسع، ومن المعتقد أن نظام الهلا مسؤول عن ٤٠٪ تقريباً من التعنقد العائلي للسكري (١). يملك نحو ٩٥٪ من القوقازيين المصابين بالسكري (١) ألائل الهلا التالية: DR3 و/أو DR4، في حين يملك نحو ٥٠٪ من عموم الناس أحد هذين الأليلين. إذا كان كل من المستلفت المصاب وشقيقه متخالفي الألائل بالنسبة إلى DR3 و DR4 يكون اختطار ظهور المرض عند الشقيق قريباً من ٢٠٪ (أي نحو ٤٠ مرة أكثر من اختطار الناس عامة).

ب- السكري نمط (٢):

كان يسمى في السابق السكري غير المعتمد على الأنسولين NIDDM، وانتشاره في تزايد؛ إذ يصيب ٧-١٠٪ من الأفراد في البلدان الغربية؛ على النقيض من السكري نمط (١) الذي كان يسمى السكري المعتمد على الأنسولين IDDM والذي يتظاهر نموذجياً عند الشباب بأعمار بين ١٠-١٣ سنة، وينجم عن ارتكاس مناعي ذاتي ضد الخلايا بيتا في الجزر المعثكلية. يتظاهر السكري نمط (٢) على نحو عام في الكهولة وينتج من عدم كفاية إفراز الأنسولين مع المقاومة للأنسولين. كلا نمطي السكري (١) و(٢) متعددا العوامل، يسهم في تطورهما عوامل جينية وبيئية ولا سيما مساهمة السمنة في السكري (٢)، لكن المساهمة الجينية نسبياً أكثر أهمية في السكري نمط (٢)؛ لأن معدل التواؤم فيه في التوائم أحادية البيضة يقترب من ١٠٠٪ مقارنة بـ ١٠٪ في التوائم ثنائية البيضة و١٠٪ في أقارب الدرجة الأولى الآخرين.

وعلى النقيض من السكري نمط (١) لا يوجد في السكري (٢) اشتراك مهم مع مستضد هلا محدد، ولكن حُدِّد من دراسات الترابط العديد من المتفاوتات الجينية genetic variations المؤهبة الشائعة نسبياً. من الأمثلة عن تلك المتفاوتات الجينية التي تتدخل في السكري (٢) يذكر جين FTO الذي يؤثر تأثيراً أساسياً في السمنة وثانوياً في إنقاص عمل الأنسولين. وقد تزيد متفاوتات جينية أخرى مثل: TCF7L2، CDKAL1، KCNJ11 أيضاً من اختطار الإصابة

بالسكري (٢) بإنقاص قدرة الخلايا المعثكلية على إفراز الأنسولين. ومن بين تلك الجينات يؤدي TCF7L2 إلى زيادة في احتمال إحداث السكري (٢) بنسبة ١,٣٧ ضعف الإصابة، ويضاعف ١٠٪ من الأوربيين المتماثلي الألائل لهذا المتفاوت الجيني تلك الزيادة. يرمز هذا الجين عامل انتساخ يشارك في سبيل WNT الناقل للإشارة. وخلاصة القول يبدو أن المكون الجيني للسكري (٢) يتكون من اشتراك عدة متفاوتات جينية؛ لكل منها تأثير صغير؛ لكن في المجمل هذه التأثيرات الصغيرة للمتفاوتات الجينية الشائعة المحددة حتى اليوم مسؤولة فقط عن نحو ١٠٪ من وَروثية heritability السكري (٢).

ج- السكري المرافق لجينات ذات تأثير كبير:

إضافة إلى هذه المتفاوتات الشائعة ثمة عدد من الجينات الطافرة ذات تأثير كبير يؤهب لأشكال أحادية الجين من السكري (٢). إذا أُخذ كل جين على حدة يندر أن يؤدي إلى الإصابة بالسكري. تشمل هذه الأشكال من السكري الناجمة عن طفرة في جين واحد:

– **سكري الشبان الناضجين maturity-onset diabetes of the young (MODY)**: مرض صبغي جسدي سائد وأحد أشكال السكري (٢)، يحدث في غياب السمنة، تظهر أعراضه في عمر مبكر قبل سن (٢٥) سنة في الحالات النموذجية. وعلى الرغم من أن سبب المرض طفرات في (٥) جينات على الأقل؛ فإن العدد الكلي للأفراد المصابين يؤلف ٢٪ فقط أو أقل من المصابين بالسكري. وأكثر جين طافر شيوعاً في هذا الصدد هو جين Hepatocyte nuclear factor 1α (HNF-1α) حيث تشاهد طفراته في ٧٠٪ من حالات MODY. الجين الأقل شيوعاً الذي تسبب طفراته MODY هو جين HNF-4α.

في المقابل تؤدي طفرات نقطية أو خبون مجينية كبيرة تحيط بجين HNF-1β إلى ظهور توليفة مكونة من السكري (٢) مع أكياس كلوية وتشوهات تناسلية ونقرس مبكر البدء، كما قد تسبب طفرات في جين glucokinase هذا النوع من السكري؛ لكنها تسبب الشكل الخفيف الذي لا يتطلب العلاج بالأنسولين.

– **السكري المتقدري mitochondrial diabetes**: سكري ينتقل من الأم ولا ينتقل من الأب، ويغلب أن يرافقه صمم حسي عصبي يتظاهر قبل السكري. وطفرة الاستبدال A3243G هي أكثر طفرة متقدرية مسببة لهذا المرض الذي ينتهي إلى الاعتماد على الأنسولين. هناك طفرات متقدرية عديدة أخرى ترافق السكري المتقدري.

٦- الربو Asthma

حالة التهابية مزمنة شائعة تصيب الطرق الهوائية مسببة نوبات من انسداد المسالك الهوائية.

سببيات الربو الطفولي:

على الرغم من أن السبب لم يحدد بعد فإن عدة عوامل من التعرضات البيئية والاستعدادات البيولوجية والجينية الموروثة هي المسؤولة عن حدوث الربو. فعند الثوي المستعد تتنبه الاستجابات المناعية لتعرض الطرق الهوائية للعوامل البيئية الشائعة (مثل الفيروسات التنفسية، المستأرجات allergens، التدخين، ملوثات الهواء) فتحدث التهاباً مديداً. وإصلاح أنسجة المسالك الهوائية المتأذية إصلاحاً مفرطاً يؤدي إلى اختلال وظائف الرئة.

وراثيات الربو:

تم حتى اليوم ربط أكثر من ١٠٠ موقع جيني بالربو على الرغم من ثبوت القليل منها في دراسات أترابية cohort حشدية مختلفة، يُذكر منها المواضع الجينية التي تحوي جينات طليعة الأرجية proallergic وجينات طليعة الالتهاب proinflammatory. بسبب قابلية توريث الواسمات فوق الجينية epigenetic markers المستجيبة للتعرض البيئي والتي قد تؤدي إلى تبدلات سريعة ومستمرة في التعبير الجيني، فمن المعقول أن لتعديل الواسمات فوق الجينية شأناً في نقل الربو.

العوامل البيئية والربو:

تحدث نوبات الأزيز المتكررة نتيجة الإصابة بفيروسات تنفسية شائعة؛ ولا سيما الفيروسات الأنفية المسببة للزكام، وكذلك عند التعرض للمستأرجات المنزلية وللتدخين وللوثات الهواء، والهواء البارد، وفرط التهوية الناجم عن الجهد الفيزيائي. وعلى الرغم من معرفة تأثير هذه العوامل البيئية في إصابة المستعدين بالربو تبقى آلية التأثير غير واضحة تماماً.

٧- الذاتوية (التوحد)، اضطرابات الطيف الذاتوي autism spectrum disorders

الملامح الرئيسية في هذا المرض هي اعتلال مستدام في التواصل والتأثير الاجتماعي المتبادل؛ وطُرُز سلوكية واهتمامات محصورة وتكرارية. يقدر انتشار المرض في الولايات المتحدة بنحو ١١/١٠٠٠، ونسبة إصابة الذكور إلى الإناث ٤/١.

السببيات وعوامل الاختطار:

العوامل الجينية والعائلية: هناك اختطار مرتفع لظهور

المرض بين أشقاء المصابين؛ يضاف إلى ذلك تواتر التوائم المرتفع (٣٧-٩٠٪) في دراسات التوائم. وهناك العديد من الجينات يعتقد أنها تحدث الذاتوية؛ مع وجود دراسات تدعم وجود تبدلات جينية شائعة (يحملها > ٥٪ من عموم الناس) نادراً ما تسهم في تسبيب الذاتوية.

فمثلاً: متلازمة Timothy التي تتميز بملامح وجهية معينة؛ ومرض قلبي خلقي؛ وتطاول فترة QT وتأخر تطور، وهي تنجم عن طفرة في جين L-type calcium channel 1.2، يظهر فيها طيف الاضطراب الذاتوي ASD. ترافق الذاتوية ASD أيضاً طفرات عديدة في المجين المتقدري.

من عوامل الاختطار غير الجينية يذكر تقارب الحمول، تقدم عمر الأم أو الأب، الخداج الشديد(< ٢٦ أسبوعاً حملياً)، وجود أفراد في العائلة لديهم صعوبات تعلم واضطرابات نفسية وصعوبات اجتماعية.

٨- داء الشريان الإكليلي (CAD) coronary artery disease

يقتل داء الشريان الإكليلي (د. ش. إ) نحو نصف مليون شخص سنوياً في الولايات المتحدة، وهو أحد أكثر الأسباب تواتراً للمراضة والوفيات في العالم المتطور. يسبب (د. ش. إ) الناجم عن التصلب العصيدي نحو مليون ونصف حالة احتشاء عضلة قلبية يموت منها أكثر من ٢٠٠,٠٠٠ شخص سنوياً. يكلف (د. ش. إ) الدولة مبالغ سنوية طائلة. واختطار الذكور أعلى من الإناث سواء في العائلة المصابة أم في المجتمع عامة لأسباب مجهولة.

دعمت الدراسات العائلية ودراسات التوائم على نحو متكرر إسهام الوراثة في حدوث (د. ش. إ)؛ ولا سيما حين يحدث في أفراد صغار نسبياً. يشير طراز ارتفاع الاختطار إلى أنه حين يكون المستلفت أنثى أو صغيراً يُرجَّح إسهام العوامل الجينية في احتشاء العضلة القلبية في العائلة، ومن ثم يرتفع اختطار الإصابة بالمرض عند أقارب المستلفت. مثال: اختطار الإصابة بالداء عند ذكر قريب من الدرجة الأولى لأنثى مصابة أعلى بسبعة أضعاف من اختطار النكس في عموم السكان؛ مقارنة بارتفاع الاختطار (٢,٥) ضعفين ونصفاً عند أنثى قريبة من الدرجة الأولى لمستلفت ذكر. وعندما يكون المستلفت المصاب أنثى وصغيرة السن (< ٥٥ سنة) يكون اختطار الإصابة بـ (د. ش. إ) أعلى أكثر من ١١ مرة من الإصابة في عموم السكان. وفي وجود أكثر من قريب مصاب بعمر صغير يزداد الاختطار على نحو كبير أيضاً.

٩- فرط الضغط الشرياني

يصادف المرض عند ربع الكهول في معظم البلدان المتطورة، ويعدّ عامل اختطار رئيسياً لداء الشرايين الإكليلية والسكتة والمرض الكلوي. قدرت دراسات ارتباطات ضغط الدم ضمن العائلات نسبة الإسهام الوراثي بنحو ٢٠-٤٠٪ للضغطين الانبساطي والانقباضي، وارتفعت هذه النسبة في دراسات التوائم إلى ٦٠٪. وتدل قلة الإسهام الجيني عن ١٠٠٪ بكثرة على وجود عوامل بيئية لها شأن مهم في حدوث فرط الضغط، وعلى رأس هذه العوامل الإكثار من تناول الملح ونقص النشاط الجسدي والكرب النفسي والسمنة.

إن تنظيم ضغط الدم عملية شديدة التعقيد تتأثر بالعديد من الأجهزة والعوامل الفيزيولوجية منها: الجهاز البولي، نقل الشوارد الخلوي، التوتر الوعائي، والقلب. بسبب هذا التعقيد تركز دراسات كثيرة على مكونات محددة كنظام الرينين - أنجيوتنسين (المشارك في عود امتصاص الصوديوم والتقبض الوعائي)، والموسِّعات الوعائية كأوكسيد النيتريك أو جهاز كاليكرين-كينين، وأجهزة نقل الشوارد مثل (adducing)؛ أو نقل الصوديوم والليتيوم المعاكس countertransport. يرجح أن تكون هذه العوامل الفردية تحت سيطرة عدد صغير من الجينات. تنجم نسبة صغيرة من حالات فرط الضغط عن مرض أحادي الجين مثل متلازمة ليدل Liddle (نقص ألدسترون المصل وفرط الضغط) التي تنجم عن طفرات تبدل بروتين قناة الصوديوم الظهارية ENaC ومتلازمة Gordon (فرط الضغط، ارتفاع بوتاسيوم المصل، ارتفاع عود امتصاص الملح من الكلية) الناجمة عن طفرات في جين WNK1 أو جين WNK4 kinase. حُدد على الأقل (٨) جينات يمكنها أن تسبب أشكالاً نادرة من فرط الضغط تؤثر جميعها في عود امتصاص الماء والملح من قبل الكلية الذي يؤثر من ثم في ضغط الدم وحجمه. ومن المأمول أن يقود عزل هذه الجينات ودراستها إلى تحديد العوامل الجينية التي تقف وراء ارتفاع ضغط الدم.

١٠- البدانة

تُعرَّف البدانة بأنها ارتفاع مشعر كتلة الجسد body mass index (BMI) في المصاب عن ٣٠ وبتطبيق هذا المعيار يكون ثلث الكهول البالغين بدينين، ويعاني الثلث الثاني من زيادة الوزن (BMI بين ٢٥-٣٠). تواصل نسبة انتشار السمنة لدى الكهول والأطفال ارتفاعها بسرعة؛ على الرغم من أن السمنة ليست ذاتها مرضاً؛ لكنها عامل اختطار مهم للعديد من الأمراض الشائعة؛ مثل أمراض القلب والسكتة وفرط الضغط الشرياني والسكري نمط (٢).

هناك ترابط قوي بين السمنة عند الوالدين والسمنة عند

أطفالهم، ويمكن أن يعزى ذلك ببساطة إلى التأثيرات البيئية المشتركة (القوت والجهد الجسدي)، لكن هناك دليل جيد على إسهام المكون الجيني أيضاً. وقد أظهرت أربع دراسات أن أوزان أجسام الأفراد المُتَبنيَن ترتبط على نحو كبير بأوزان آبائهم الأصليين وليس بأوزان آبائهم المتبنين. كما توفر دراسات التوائم أيضاً دليلاً على التأثير الجيني في وزن الجسد؛ إذ قدرت غالبية هذه الدراسات نسبة التأثير هذه بـ ٦٠-٨٠٪. وتُقدَر وَروثية heritability البدانة fatness (التي تقاس بثخانة الطية الجلدية) بـ ٤٠-٥٠٪.

أظهرت الدراسات الحديثة- التي ساعدت فيها نماذج الفئران على نحو كبير- وجود جينات متعددة؛ لكل منها شأن في البدانة عند البشر، المهم من بينها الجينات التي ترمز اللبتين leptin ومستقبِلته. تفرز الخلايا الشحمية هرمون اللبتين وترتبط بمستقبلات في الوطاء hypothalamus في موضع مركز السيطرة على شهية الجسد. وتؤدي زيادة مخازن الدهن إلى ارتفاع إفراز اللبتين؛ مما يؤدي إلى الشبع وفقد الشهية، ويؤدي انخفاض مستوى اللبتين إلى زيادة الشهية. وتعاني الفئران المصابة بطفرات فقد وظيفة جين اللبتين من شهية خارج السيطرة وتصبح بدينة، وعند حقنها باللبتين تفقد تلك الفئران الوزن. كذلك الفئران التي لديها طفرات في جين مستقبلة اللبتين لا تستجيب لرفع مستوى اللبتين وتصاب بالبدانة أيضاً.

أدى انتساخ cloning الجين البشري المشابه اللبتين الفأري ولجين مستقبلته إلى التنبؤ بأن اللبتين قد يكون مفتاح فقد الوزن عند الإنسان، لكن يملك معظم الناس البدينين مستوى مرتفعاً من هرمون اللبتين؛ مما يدل على أن جين اللبتين يعمل على نحو طبيعي، ولذلك يصبح جين مستقبلة اللبتين هو المشتبه به، وهذا يعني أن جين اللبتين ومستقبلته ليسا هما العامل الوحيد المسبِّب للسمنة. وقد حددت بعض الدراسات طفرات في جين اللبتين وجين مستقبلة اللبتين عند قلة من الناس الشديدي السمنة (BMI > ٤٠). ولسوء الحظ لم تحل هذه الجينات مشكلة البدانة عند الإنسان. كما أظهرت التجارب السريرية التي تستخدم اللبتين المأشوب recombinant نقصاً معتدلاً في الوزن عند مجموعة صغيرة من الأفراد البدينين. يضاف إلى ذلك أن اللبتين يشارك في تآثرات مهمة مع مكونات أخرى لضبط الشهية مثل الببتيد العصبي Y والهرمون المنبه للخلية الميلانينية ألفا ومستقبلته melanocortin-4. وُجدت طفرات في الجين المرمز لجين المستقبلة melanocortin-4 عند ٣-٤٪ من الأفراد الشديدي البدانة. ويقود تحديد هذه الجينات البشرية إلى ضبط الوزن الطبيعي، وقد يؤدي في النهاية إلى علاج فعال لبعض حالات البدانة.

الاختبار الوراثي

محمد علي عجلوني

الاختبار الوراثي هو تحليل الصبغيات أو الدنا أو الرنا أو البروتينات لكشف الاضطرابات التي قد تسبب مرضاً وراثياً genetic (أو مجينياً genomic).

انماط الاختبارات الوراثية:

أولاً - اختبار تحري السكان population screening من أجل كشف مرض وراثي:

هو اختبار لتحديد أشخاص لديهم أنماط جينية محددة يُعرَف أنها تسبب مرضاً أو تؤهب لحدوث مرض وراثي في الفرد، أو قد تؤدي إلى مرض في نسله. من أنماط اختبارات التحري الوراثي هذه: أولاً - تحري الولدان لكشف أمراض استقلابية موروثة، ثانياً - كشف الشخص الحامل متخالف الألائل. ثالثاً - تطبيق اختبار التحري على أفراد عائلات لديها قصة إيجابية لمرض مجيني (إجراء نمط نووي karyotype لكشف إزفاء متبادل متوازن في أفراد عائلة لديها فرد أو أكثر يحمل شذوذاً صبغياً).

في الواقع يهدف التحري إلى التبكير في معرفة الاضطراب الذي يؤدي التدخلُ فيه إلى منع حدوثه أو إلى علاجه باكراً، كما في تحري الأمراض الاستقلابية عند الولدان، أو يساعد على حسن اختيار قرار الإنجاب، كما في كشف حَمَلة طفرةٍ صبغية جسدية متنحية. فبعد شرح مدى احتمال إنجاب طفل مصاب، وإذا كان التشخيص قبل الولادي أو قبل التعشيش ممكناً يتخذ الفرد أو الزوجان قرار الإنجاب (مع التشخيص قبل الولادي) أو الامتناع عنه. يجب تأكيد النتيجة الإيجابية لاختبار التحري الوراثي بإجراء اختبار وراثي تشخيصي أكثر دقة.

يجب قبل تطبيق اختبار التحري توفر المعلومات التي تفيد في معرفة مدى ملاءمة هذا الاختبار، مثل:

١- مميزات المرض: يجب أن يكون المرض جدياً وشائعاً نسبياً وذلك لتسويغ تكاليف الاختبار التي يجب أن تفوق الفوائد المجنية منه تلك التكاليف. ويجب أن يكون سير المرض الطبيعي مفهوماً على نحو جيد، كما يجب أن يتوفر له علاج مقبول وفعال، أو في بعض الأمراض الوراثية يجب توفر التشخيص قبل الولادي إن لم يكن العلاج الفعال متوفراً بحيث يمكن للوالدين أن يُنهيا الحمل.

٢- مميزات الاختبار: يجب أن يكون اختبار التحري مقبولاً من الناس، سهل الإجراء، غير مكلف نسبياً، ويجب أن يكون الاختبار مصدوقاً valid وموثوقاً reliable.

٣- مميزات نظام الاختبار: يجب أن تكون مصادر التشخيص والمعالجة متاحة، كما يجب وضع طريقة لتوصيل النتائج بكفاءة وفعالية. ومن أمثلة ذلك مرض بيلة الفينيل كيتون والغالاكتوزيميا وقصور الدرقية والتليف الكيسي؛ إذ تتوفر الشروط السابقة لتحريها في البلدان الأوربية وأمريكا.

تستخدم برامج التحري اختبارات قابلة للتطبيق على نحو واسع وغير مكلفة لتحديد الأفراد ذوي الاختطار. بعد كشف هؤلاء الأفراد تجرى لهم اختبارات أكثر دقة وتكلفة، وتستغرق وقتاً أطول. في هذا الإطار تُؤكَّد مصدوقية validity اختبار التحري، يشير مصطلح المصدوقية إلى قدرة الاختبار على فصل الأفراد حاملي المرض عن الأفراد السليمين. تضم المصدوقية مُكوِّنين: الحساسية والنوعية. حساسية الاختبار هي قدرته على تحديد الأفراد المصابين تحديداً صحيحاً، وتُقاس الحساسية بنسبة الأفراد المرضى الذين كان الاختبار إيجابياً لديهم (أي الإيجابيون الحقيقيون). أما النوعية فهي قدرة اختبار التحري على كشف الأفراد السليمين على نحو صحيح، وتُقاس بنسبة الأفراد الذين كانت نتيجة الاختبار لديهم سلبية (سلبية حقيقية). تتحدد النوعية والحساسية بمقارنة نتائج اختبار التحري بنتائج الاختبار التشخيصي النهائي definitive. من النادر توفر اختبار تحرٍّ ذي حساسية ١٠٠٪ ونوعية ١٠٠٪؛ لأن طيف قيم الاختبار في مجموعة المرضى تتراكب مع قيم نتائج الاختبار في مجموعة من غير المرضى. لذلك يشخص اختبار التحري (بخلاف الاختبار التشخيصي القطعي الذي يليه) بعض الأفراد على نحو غير صحيح.

ثانياً - اختبار التكهن predictive test:

يجرى هذا الاختبار لشخص لديه خطر الإصابة بمرض وراثي (شخص قبل أعراضي) بناءً على القصة العائلية، ويجرى عادة لزمرة من الأمراض التي تبدأ تظاهراتها في سن متأخرة كما في داء هنتنغتون والسرطان.

يجب الحذر حين إجراء اختبار التكهن؛ لأن وجود طفرة جينية لا يعني حتمية حدوث المرض في المستقبل (ظاهرة عدم الانتفاذ non penetrance). كما يخشى أن تؤدي النتيجة الإيجابية لاختبار الدنا إلى وصم الشخص، وقد لا تفيد النتيجة الإيجابية لاختبار التحري في التدبير الطبي للفرد.

وقد يشمل الوصم كرباً نفسياً، وربما يؤدي إلى إهمال الفرد صحته، أو الانتحار، أو امتناع شركات الضمان الصحي عن قبوله فيها، أو رفض توظيفه في الشركات أو غيرها.

ثالثاً - اختبار الأهبة predispositional:

الغاية من إجراء اختبار الأهبة هو وضع خطة تهدف إلى إنقاص اختطار الإصابة بمرض ضمن خطة أكبر مفصلة للشخص تهدف إلى العناية بصحته ومرتبطة بالمرض الذي هو في خطر الإصابة به، مثال ذلك كشف أليل BRCA1 طافر عند امرأة شابة لديها قصة عائلية قوية لسرطان الثدي يجعلها في خطر إصابتها بسرطان الثدي خلال حياتها بنسبة ٨٦٪؛ لذلك توضع لهذه الفتاة خطة مراقبة طبية، كإجراء تصوير الثدي الشعاعي mammography كل سنة. الفرق بين هذا الاختبار واختبار التكهن هو أن اختبار التكهن يطبق على الأمراض عالية الانتفاذ ومتأخرة ظهور الأعراض، أي تبدأ أعراض المرض في سن متقدمة كمرض هنتنغتون والرنح المخيخي الشوكي، في حين يطبق اختبار الأهبة على الأمراض متعددة العوامل التي لا يوجد لها جين واحد معروف ومحدد وإنما عوامل جينية متعددة، إضافة إلى عوامل غير جينية، كالسكري والربو وارتفاع الضغط الشرياني.

رابعاً - الاختبار الوراثي الدوائي pharmacogenetic testing:

قد يؤدي تعدد أشكال polymorphisms الجينات التي تستقلب الأدوية إلى طُرُز متميزة من امتصاص دواء ما أو استقلابه أو إفراغه أو فعاليته. تُرشد معرفة الأنماط الجينية للفرد إلى العلاج الدوائي، إذ تسمح باختيار الدواء المناسب والجرعة التي تجنبه السمية وتوفر له العلاج الناجع، مثال ذلك تحديد تعدد شكل جين MTHFR الذي يرفع من احتمال حدوث سمية تجاه العلاج بالميتوتركسات الذي يطبق في الابيضاض اللمفي الحاد.

خامساً- الاختبار التشخيصي diagnostic testing:

هو تحليل المادة الوراثية التي تكون إما صبغية (الوراثيات الخلوية cytogenetics)، وإما مجموعة متنوعة من التحاليل المعتمدة على الدنا. يجرى هذا الاختبار لإثبات تشخيص مرض وراثي. ينتقى نوع الاختبار اعتماداً على الأعراض فطفل يشكو من فشل نمو ومن أخماج رئوية متكررة يجرى له اختبار كشف طفرة التليف الكيسي، أما المريض الذي توحي أعراضه إلى متلازمة داون فيجرى له تحليل النمط النووي karyotype. إن قائمة الاضطرابات التي يتوفر لها اختبار وراثي واسعة. يمكن تشخيص الأمراض الوراثية أحادية الجين، مثل التالاسيميا والتليف الكيسي بثلاث مقاربات متنوعة على الأقل: تحليل الارتباط linkage analysis، ومنظومة التهجين المجيني المقارن Array comparative genomic hybridization (aCGH)، وتحليل الطفرة المباشر (المعتمد على معرفة سِلْسلة الدنا DNA sequence-based) بسَلْسَلَة الجين الطافر أو بعدد من طرائق الوراثة الجزيئية، كقلائل النوكليوتيد النوعية للأليل allele specific oligonucleotides (ASO)، وطريقة تعدد أشكال أطوال الشُدَف المتقطعة Restriction fragment length polymorphisms (RFLP)، وطريقة MLPA وطريقة QF-PCR وغيرها كثير.

- يستخدم تحليل الارتباط إذا كان توضع الجين المسؤول عن المرض معروفاً على الصبغي لكنه غير محدد بدقة بعد، أو إذا كان من غير العملي تحديد طفرة نوعية محددة بسبب الحجم الكبير والعدد الكبير للطفرات المختلفة في بعض الجينات، مثل جين الورام الليفي العصبي neurofibromatosis.

- يمكن استخدام aCGH لكشف خبون أو ترفيلات في عدة جينات كبيرة الحجم بالتحليل نفسه. كما يمكن تطبيق هذا التحليل aCGH على جين واحد أو على جزء من جين (عالي الميز high resolution). يفضل إجراء تحليل الطفرة المباشر الذي أصبح ممكناً مع توفر تسلسل المجين البشري الكامل.

أدت المعرفة المتزايدة للآلية الجزيئية للأمراض إلى كشف زمرة من الأمراض سميت أمراضاً قليلة الجينات oligogenic (كالداء السكري والصرع والذاتوية والفصام والربو)، يساهم في إحداثها أكثر من جين؛ مما يعطي نمطاً ظاهرياً معقداً لكل مرض. لقد وفرت القدرة على سلسلة مئات الجينات وكذلك الآلاف في الوقت نفسه القدرة على الغوص في هذا التعقيد في الآلية الإمراضية للمرض الوراثي.

إن التطور الأكثر فائدة في مجال تطوير تطبيقات اختبار الدنا التشخيصي هو تطبيق تكنولوجيا السَلْسَلة بالأجهزة الحديثة (أجهزة الجيل الثالث) التي تسمح بسَلْسلة مجموعة من الجينات (رعيل panel) التي تُحدث طفراتها عرضاً محدداً، (يطبق هذا التحليل لتحديد سبب عرض ما كالرنح الذي يشاهد في عدد من الأمراض الناجمة عن جينات مختلفة)، أو تسمح بسلسلة كل إكزونات الفرد whole exome sequencing (WES) حيث يجري تحليل الأجزاء المرمزة لنحو ٢٠٠٠٠ جين في عينة واحدة.

سادساً - التشخيص قبل الولادي prenatal diagnosis:

يشمل الاختبار التشخيصي قبل الولادي كل أنواع الاختبارات التشخيصية المجراة على المضغة أو على الجنين. يُستطب التشخيص قبل الولادي لمرض وراثي في الوقت الراهن في نحو ٨٪ من الحمول، ويوفر الطمأنينة للزوجين مما يجعلهما يتخذان قرار الحمل عملياً، يطمأن الزوجان على حالة جنينهم بعد إجراء التحليل الوراثي في ٩٣٪ من الحالات، في حين يُنهي الحملَ ٧٪ من الأزواج؛ لأن التحليل أثبت إصابة الجنين بالمرض. يمكن كشف الحالة التي يكون فيها الحمل في خطر الإصابة بمرض وراثي بإجراء الاختبار المناسب قبل الحمل أو في أثنائه. مهما يكن سبب الاختبار يجب أن يحاط الزوجان علماً بمحدودية limitations الاختبار أو الاختبارات المجراة للجنين، وتذكيرهم أن اختباراً وحيداً أو عدة اختبارات لا يمكن أن تنفي كل الاضطرابات. وإذا كان الاختبار إيجابياً وأدى إلى إنهاء الحمل فمن المهم إرسال كامل منتج الحمل إلى المخبر التخصصي لإثبات التشخيص.

تقسم طرائق التشخيص قبل الولادي إلى مجموعتين كبيرتين: طرائق باضعة invasive، وطرائق غير باضعة.

I- الطرائق الباضعة:

أ- بزل السلى Amniocentesis:

يجرى بزل السائل السلوي amniotic fluid بين الأسبوعين ١٦ و١٨ من الحمل حين يكون حجم السائل السلوي نحو ١٨٠ مل، ونسبة الخلايا العيوشة إلى غير العيوشة عظمى. يجري البزل تحت شروط التعقيم القصوى وبعد تحديد موضع المشيمة المسبق بتخطيط الصدى ultrasound. يدخل طبيب النسائية والتوليد إبرة مسترشداً بجهاز تخطيط الصدى إلى الجوف السلوي عبر جدار بطن الحامل، ويسحب من ١٠-٢٠ مل من السائل، ويمكن أن يجرى عليه (سواء على الخلايا الجنينية أم على الطافي supernatant) عدد من الاختبارات المتنوعة (تحديد جنس الجنين، إجراء نمط نووي للجنين، مقايسة assay إنزيمية للجنين، تحاليل كيميائية حيوية للجنين، اختبار دنا تشخيصي للجنين). ينقص إمكان تلوث السائل السلوي المسحوب بخلايا الأم على نحو كبير باستخدام مِروَد stilette في الإبرة التي تعبر جدار البطن، وباستبعاد أول بضع نقاط من السائل السلوي المسحوب.

تلخص استطبابات بزل السلى في التشخيص قبل الولادي بالحالات التالية: عمر الأم أكثر من ٣٥ سنة، ولادة طفل سابق مصاب بشذوذ صبغي، قصة شذوذ صبغي بنيوي لدى أحد الوالدين، قصة عائلية لعيب جيني قابل للتشخيص بتحليل الدنا أو بتحليل كيميائي بيولوجي. أما المعلومات التي تؤخذ من البزل فهي:

١- تحديد جنس الجنين:

يجرى هذا التحليل للإناث الحاملات carriers اضطراباً جدياً مرتبطاً بالإكس قبل استخدام اختبار الدنا أو الاختبار الكيميائي الحيوي لتحديد الذكور المصابين. يحدد جنس الجنين بطرائق تعتمد على الدنا، مثل طريقة التفاعل السِلسلي البوليميرازي الكمي التألقي QF-PCR باستخدام واسمات markers متعددة الأشكال نوعية للصبغيين X و Y، تسمح بتحديد جنس الجنين.

٢- إجراء النمط النووي للجنين fetal karyotyping:

يستطب حين الخطر في إصابة الحمل باختلال الصيغة الصبغية aneuploidy اعتماداً على عمر الأم المُشرَك مع اختبارات التحري قبل الولادي المجرى على مصل الأم الحامل، أو إذا كانت هناك قصة سابقة لولادة طفل مصاب باختلال صيغة صبغية، أو إذا كان أحد الوالدَين يحمل شذوذاً صبغياً متوازناً، أو لإثبات جنس الجنين إذا كانت الأم حاملةً carrier اضطراباً مرتبطاً بالإكس. يجب ألا يكون تقدم عمر الأم وحده استطباباً لإجراء النمط النووي للجنين لأن الخطر المحتمل قد ينقص على نحو كبير حين تؤخذ بالحسبان نتائج تحري مصل الأم وتخطيط الصدى المُجرى في الثلث الأول من الحمل. تُنقص إجراءات التحري هذه عدد الحمول التي تتطلب اختبارات باضعة ببزل السلى أو اعتيان الزغابات المشيمائية CVS (وبالتالي تُنقص اختطار الإجهاض بنسبة ٧٥٪)، في حين يزداد معدل كشف متلازمة داون على نحو كبير. يستغرق ظهور النتيجة ٢-٣ أسابيع. نسبة إخفاق التحليل ٠,٥٪، ومن أسباب الإخفاق تلوث السائل السلوي بدم الأم، أو إذا كان حجم السائل أقل من ٥ مل، أو إذا تأخر نقل العينة إلى المخبر، أو إذا استخدم مخدر موضعي حين سحب العينة.

٣- مقايسة الإنزيمات الجنينية fetal enzyme assay:

يتوفر التشخيص قبل الولادي بهذه الطريقة لأكثر من ١٠٠ مرض استقلابي، وهي مستطبة في الحمول التي هي في اختطار الإصابة بأحدها. تحتاج خلايا السائل السلوي للنمو إلى مدة قد تصل إلى أسبوعين حتى تتوفر كمية من الخلايا كافية لإجراء المقايسة الإنزيمية للإنزيم المطلوب. يُقارن مستوى الإنزيم في هذه الخلايا مع معطيات يحصل عليها من خلايا سلوية لجنين طبيعي وأخرى من جنين مصاب بمرض متماثل الألائل، وإن أمكن مع أرومات ليفية

من المستلفت والأبوين. يُعَبَّر عن العديد من الإنزيمات في خلايا الزغابات المشيمائية؛ مما يسمح بتشخيص قبل ولادي أبكر، بسبب إمكان إجرائه أبكر مع توفير كمية كبيرة من الخلايا الجنينية من دون الحاجة إلى الزرع.

٤- إجراء التحاليل الكيميائية البيولوجية biochemistry على السائل السلوي:

يمكن استخدام رحلان كهربي ثنائي الأبعاد لغلوكوزامينوغليكانات في السائل السلوي، (إضافة إلى تحديد مستوى الإنزيم في الخلايا السلوية المزروعة) من أجل التشخيص قبل الولادي لبعض أنماط أدواء عديدات السكاريد المخاطية mucopolysaccharidoses. كما يمكن معايرة α17 هيدروكسي بروجستيرون في السائل السلوي في الحمول التي هي في اختطار إصابتها بعوز ٢١ هيدروكسيلاز المُضيِّع للملح، وهو مرض فرط تنسج الكظر الخلقي، أو المتلازمة الكظرية التناسلية، ويفيد هذا التحليل على نحو خاص حين عدم إمكان الحصول على دنا الجنين.

٥- تشخيص الاضطرابات الأحادية الجين بوساطة الدنا الجنيني:

تضم الاستطبابات الرئيسية الحالية للتشخيص بوساطة الدنا الجنيني: ألفا وبيتا تالاسيميا، التليف الكيسي، الناعور A، متلازمة X الهش، داء هنتنغتون، الحثل العضلي (دوشين وبيكر)، حثل العضل التأتري، الضمور العضلي النخاعي المنشأ، إضافة إلى تشخيص التثلثات الصبغية وتحديد الجنس في الأمراض المرتبطة بالإكس، والعديد من الأمراض أحادية الجين النادرة القابلة للتشخيص بوساطة الدنا الجنيني. ويمكن استخلاص كميات قليلة من الدنا من الخلايا السلوية التي قد تكون مناسبة لإجراء تحليل PCR والسلسلة عليها. لكن قد يتطلب زرع الخلايا السلوية من ١-٣ أسابيع للحصول على كمية كافية من الدنا من أجل تحليله.

اختطارات بزل السلى:

يحمل بزل السلى اختطاراً إضافياً بسيطاً لحدوث إجهاض الحمل، يقدر وفق الدراسات بـ ١٪، فضلاً عن ذلك يحمل أي حمل في أسبوعه السادس عشر احتمال إجهاض تلقائي بنسبة ٢,٥٪، وإذا كان استطباب بزل السلى هو ارتفاع ألفا فيتو بروتين الأم ترتفع نسبة الإجهاض إلى ٧٪، لأن الألفا فيتو بروتين يرتفع في العديد من الحمول غير القابلة للحياة. أما الخطر على الأم التي يُجرى لها بزل السلى فليس مهماً. ووجود قصة سابقة لحدوث تهديد بالإسقاط ليس مضاد استطباب لبزل السلى وإنما هو استطباب مضاف.

ب- اعتيان الزغابات المشيمائية Chorionic villous sampling(CVS):

يجرى اعتيان الزغابات المشيمائية من الجنين بدءاً من الأسبوع العاشر الحملي، وهو يتوفر الآن في معظم مراكز التوليد الكبيرة. تؤخذ الخزعة تحت إرشاد تخطيط الصدى عبر جدار البطن. توفر كل خزعة نحو ٥-٣٠ ملغ من النسيج المشيمي الذي يمكن استخدامه في تحديد جنس الجنين، والتنميط النووي للجنين، وإجراء التحاليل الكيميائية البيولوجية للجنين، ومن أجل إجراء تحاليل الدنا. يمكن الحصول على نتيجة تحليل صبغيات الجنين (النمط النووي) خلال ٢٤ ساعة، لكن هناك في هذه الطريقة مشكلة التزيق mosaicism؛ لذلك يجب أن يليها دائماً إجراء تحليل الصبغيات في خلايا الزغابات المشيمائية المزروعة مدة ٢-٣ أسابيع. ويمكن الحصول على نتائج التحاليل الكيميائية البيولوجية والدنا خلال أسبوع حتى أسبوعين من دون الحاجة إلى إجراء زرع الخلايا، وإذا كان إنهاء الحمل ضرورياً بعد أي من هذه الاختبارات يمكن إجراؤه في الثلث الأول من الحمل؛ لأن إجراءه في هذه المرحلة أسهل مما لو أجري في الثلث الثاني، ولأن العلاقة العاطفية بين الوالدين والجنين ما تزال ضعيفة، والزوجين والفريق الطبي فقط يعلمون بالحمل. معدل الإجهاض التلقائي في الأسبوع العاشر الحملي وما بعده ٧٪، يُضاف إلى هذه النسبة اختطار ٢٪ حين إجراء اعتيان الزغابات المشيمائية.

ج- بزل الحبل السري وخزع جلد الجنين وخزع كبد الجنين:

يمكن إمرار إبرة دقيقة عبر جدار بطن الحامل للوصول إلى الحبل السري تحت إرشاد تخطيط الصدى، ثم يدخل إلى المشيمة من أجل أخذ عينة من دم الجنين، أو لإجراء نقل دم للجنين داخل الرحم. هذا الإجراء ممكن بدءاً من الأسبوع الثامن عشر للحمل، ويبلغ معدل فقد الجنين المرتبط بهذا الإجراء نحو ١٪. وهناك أيضاً خطر في حدوث نزف والدي - جنيني مع حدوث التمنيع الإسوي لعامل ريزوس Rhesus isoimmunization أو تعزيزه. الاستطبابات الرئيسية لأخذ عينة من دم الجنين هي: خمج الجنين، اشتباه بالتزيق، نقل الدم داخل الرحم في حالة التمنيع الإسوي لريزوس، موه الجنين غير المفسر، إخفاق زرع الخلايا السلوية، تشوه خلقي يُحتَمل أن يكون قابلاً للعلاج، تأخر نمو الجنين تأخراً وخيماً غير مفسر، إذا لم يكن تحليل الدنا متوفراً وكان الجنين في

اختطار إصابته بالأمراض التالية: الناعور A أو B، التالاسيميا بيتا، الداء المنجلي، العوز المناعي المختلط الوخيم.

يمكن تشخيص بعض الاضطرابات الجلدية الجدية (مثل انحلال البشرة الفقاعي) في خزعة جلد الجنين المأخوذة عبر تنظير الجنين fetoscopy، وفي بعض الاضطرابات الاستقلابية قد تكون خزعة كبد الجنين ضرورية للتشخيص.

د- التشخيص الوراثي قبل الانغراس (التعشيش) preimplantation:

يتزايد إجراء هذا التشخيص الوراثي قبل الانغراس (PGD). ويمكن بوساطته أخذ خلية واحدة من البيضة الملقحة (اللاقحة Zygote) في اليوم الثالث بعد الإخصاب من المضغة ذات ٦-١٠ خلايا التي تتكون بعد إجراء عملية الإخصاب في الزجاج in vitro fertilization (IVF). يحدد جنس الجنين إما بطريقة تفاعل البوليميراز السلسلي polymerase chain reaction (PCR)، وإما بطريقة التهجين في الموضع التألقي fluorescent in situ hybridization (FISH) (في حالات المرض المرتبط بالجنس)، كما يمكن كشف طفرة نوعية أو نمط فرداني يرافق طفرة محددة (كشف طفرة بطريقة غير مباشرة) أو شذوذ صبغي، ومن ثم تُغرس مضغة (أو اثنتان) في رحم الأم، ويسمح للحمل بالاستمرار.

تُستخدم هذه الطريقة بنجاح لفحص العديد من المضغ لكشف طفرات أكثر من ٢٠٠ مرض وراثي أحادي الجين، كالتليف الكيسي ومتلازمة الصبغي X الهش وحثل العضل التأتري وداء هنتنغتون، ولكشف مجموعة من الاضطرابات الصبغية غير المتوازنة الناجمة عن إزفاءات صبغية والدية.

وعلى الرغم من ولادة عدد كبير جداً من الأطفال بعد إجراء هذه الطريقة، تبلغ فرصة ولادة ناجحة في الوقت الحالي نحو ٢٠٪ لكل بيضة مغروسة في الرحم. ويضاف إلى ذلك أن هذه الطريقة تحمل ضغطاً عاطفياً وجسدياً، وهي متوفرة فقط في عدد قليل من المراكز، ومازالت هناك بعض الشكوك حول الاحتمال النظري لحدوث تأثيرات بعيدة المدى في النسل. تقرر نسبة صغيرة من الأزواج فقط اللجوء إلى هذا الإجراء في الوقت الراهن، ويفضلونه على الطرائق الأخرى للتشخيص قبل الولادي من أجل إنجاب طفل سليم.

II- الطرائق غير الباضعة:

أ- تخطيط صدى الجنين fetal ultrasonography:

ليس لرؤية الجنين بجهاز تخطيط الصدى مخاطر مثبتة على الجنين أو على الأم. يمكن تشخيص أكثر من ٢٨٠ تشوهاً خلقياً من قبل فاحص خبير بتخطيط الصدى. يستطب فحص الجنين بهذه الطريقة حين وجود خطر مرتفع لإصابة الجنين بأي من الاضطرابات التالية: انعدام الدماغ، السنسنة المشقوقة spina bifida، موه الدماغ hydrocephalus (ربما لا يمكن كشفه قبل الثلث الأخير من الحمل)، صغر الرأس microcephaly (ربما لا يمكن كشفه قبل الثلث الأخير من الحمل)، القيلة الدماغية encephalocele، قزامة ناجمة عن قصر أطراف وخيم، كثرة الأصابع، تكوّن العظم الناقص الوخيم، قصر طرف وخيم، تشوه قلبي وخيم، عدم تكوّن الكلية، انسداد مخرج المثانة، داء الكلية عديدة الكيسات الطفلي، رتق الاثني عشري، عيب جدار البطن الأمامي، الفتق الحجابي. إن الوقت المثالي لكشف معظم التشوهات هو الفترة الواقعة بين الأسبوعين الحمليين السادس عشر والثامن عشر. وقد يكون من الضروري إجراء سلسلة من التفريسات scans ولا سيما إذا كان الهدف كشف اضطراب نمو الجنين أو الرأس أو الأطراف.

مع استطاعة رؤية الأعضاء التناسلية بدءاً من الأسبوع ١٦ من الحمل، ربما لا يكون تخطيط الصدى كافياً لتحديد جنس الجنين لتشخيص مرض جدي مرتبط بالإكس.

ب - معايرة الواسمات في مصل الأم maternal serum markers measurement:

يمكن تحري متلازمة داون بمعايرة المستويات المصلية للأستريول غير المرتبط، وموجِّهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية HCG، وألفا فيتوبروتين (التحري الثلاثي) بدقة ٧٠٪، (تبلغ نسبة الإيجابية الكاذبة ٥٪)، كما يمكن لهذا التحري الثلاثي أن يكشف معظم حالات تثلث الصبغي ١٨. يزيد من حساسية هذا الاختبار إضافة تخطيط الصدى (قياس ثخانة نقرة الجنين)، ومعايرة الأنهيبين أ inhibin A. يفيد أيضاً تحري مصل الأم في الثلث الأول (الأسبوع ١٠-١٣) في كشف متلازمة داون. من أكثر المعايرات فائدة معايرة موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بيتا الحرة، وبروتين A البلازمي المرافق للحمل، وتقييم شفافية النقرة بتخطيط الصدى (التي تشير إلى تراكم السائل خلف عنق الجنين المصاب بمتلازمة داون). يمكِن قياس هذه المشعرات الثلاث من كشف ٨٠-٨٥٪ من حالات متلازمة داون (مع معدل إيجابية كاذبة ٥٪) في الثلث الأول من الحمل. يفيد قياس موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية بيتا الحرة، وبروتين A البلازمي المرافق للحمل أيضاً في كشف تثلث الصبغي ١٣ وتثلث الصبغي ١٨ في الثلث الأول.

ج- تحري الخلايا الجنينية في دوران الأم:

طريقة غير باضعة للتشخيص قبل الولادي يمكن أن يكون لها ميزات على الطرائق الحالية. وهناك دليل واضح على أن أعداداً صغيرة من الخلايا الجنينية المنواة تدخل دوران الحامل في كل فترة الحمل، يذكر منها الكريات البيض، والكريات الحمر المنواة، والخلايا الأرومية الغاذية trophoblast. تجري محاولات لإغناء الخلايا الجنينية الموجودة في عينة دم الأم بهدف بلوغ التشخيص قبل الولادي باستخدام تحليل الدنا (بطريقة PCR)، أو بطريقة التهجين التألقي في الموضع (FISH). لكن لم يثبت أن هذه الطريقة يُعوَّل عليها من أجل استخدامها في التشخيص السريري.

د- كشف الدنا والرنا الجنيني الحر:

أصبح من الواضح في السنوات الأخيرة أنه- إضافة إلى الخلايا الجنينية- قد يوجد دنا جنيني متحرر من الخلايا في دم الحامل. يغلب أن يكون مصدره استماتة apoptosis الخلايا في المشيمة، وقد وجد الدنا الجنيني في بلازما الأم ومصلها بدءاً من الأسبوع السابع الحملي.

هناك قدر كبير من الاهتمام في إمكانات الاستخدام السريري لهذا الدنا ولا سيما تنميط عامل ريزوس عند الجنين بطريقة غير باضعة وتحديد جنس الجنين (مثال: استخدام طريقة التضخيم بالـ PCR لجين SRY) في حمول الأمهات الحاملات طفرة متنحية مرتبطة بالإكس، وثبت أن هذين التحليلين هما من أكثر التطبيقات فائدة حتى الآن. ويمكن أيضاً في عينات من البلازما الأمومية تحديد طفرات منتقلة من الأب إلى الجنين، وقد يطبق ذلك عملياً في تشخيص الاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة عند الجنين.

تحمل الأبحاث الحديثة المجراة على الواسمات النوعية للأليل في الرنا المرسال المشيمائي آمالاً من أجل تشخيص متلازمة داون، واختلالات صبغية أخرى تشخيصاً غير باضع.

حدود الاختبار الوراثي:

مع أن الاختبار الوراثي يوفر العديد من الميزات، يجب أخذ محدوديته في الحسبان. يمكن تلخيص حدود هذا الاختبار على النحو التالي:

١- لا يوجد اختبار وراثي دقيق ١٠٠٪، ومع أن معظم الاختبارات الوراثية تحقق مستوىً عالياً من الدقة، فقد تتدخل بعض العوامل- مثل التزيق mosaicism- في التشخيص الوراثي الخلوي، كما قد تحدث أخطاء تنميط جيني حين تشخيص الاضطرابات الأحادية الجين.

٢- تكشف الاختبارات الوراثية الطفرات ولا تكشف المرض؛ مما يُظهر أن للعديد من الطفرات المسببة للمرض انتفاذاً غير كامل. مثال: يصاب نحو ٥٠-٨٠٪ من النساء اللواتي يحملن طفرة في جين BRCA1 أو جين BRCA2 بسرطان الثدي، ويصاب ٧٠-٩٠٪ من الأفراد ذوي الطفرات في واحد من جينات سرطان القولون والمستقيم اللاسلائلي الوراثي HNPCC بهذا المرض. حتى عندما يقترب الانتفاذ من ١٠٠٪ (كما في الورام الليفي العصبي نمط I، وداء هنتنغتون) يكشف تحديد الطفرة القليل عن وخامة المرض أو سن بدئه.

٣- ربما لا يكشف الاختبار الوراثي كل الطفرات التي يمكن أن تسبب المرض حتى في غياب أخطاء إجراء الاختبار الجيني. من أمثلة ذلك، أن الاختبارات المعتمدة على الـ PCR تكشف نحو ٧٠٪ فقط من حالات الحثل العضلي لدوشين. حين يكون عدد الطفرات التي تسبب المرض الوراثي كبيراً (كما في التليف الكيسي وسرطان الثدي الصبغي الجسدي السائد ومتلازمة مارفان) يكون من غير العملي تحري كل الطفرات المحتملة، وفي هذه الحالة قد يوفر تحليل الواسمات المرتبطة بالمرض تشخيصاً أكثر دقةً إذا وجد في العائلة عدة أفراد مصابين. ومن العوامل الإضافية التي قد تُنقِص دقة اختبار التحري التغاير الجيني heterogeneity (أي أن ينجم المرض الوراثي عن طفرة في عدد من الجينات، مثل فقد السمع ينجم عن طفرة في واحد من أكثر من ١٠٠ جين)، أو بسبب ظاهرة النسخة المظهرية phenocopy (أي أن يكون المرض ناجماً عن عامل بيئي وليس عن طفرة في جين، كنقص المناعة المكتسب الولادي الناجم عن عدوى من الأم للجنين بفيروس HIV وليس عن طفرة في أحد جينات المناعة).

٤- قد يؤدي الاختبار الوراثي إلى مشاكل أخلاقية واجتماعية معقدة؛ فقد تقود نتائج الاختبار الوراثي إلى وصم الشخص الذي أجري له الاختبار بالعيب وما ينجم عنه من تمييز حين يتقدم بطلب للتوظيف أو التأمين الصحي. لا يتوفر علاج ناجع لبعض الأمراض الوراثية (مثل داء هنتنغتون وداء ألزهايمر العائلي)؛ مما يقلل من قيمة التشخيص المبكر الذي يقوم به الاختبار الوراثي. بسبب تشارك الجينات في العائلة قد تؤثر نتائج الاختبار الوراثي ليس فقط في الأفراد المُجرى لهم الاختبار وإنما أيضاً في أفراد آخرين من العائلة (الذين ربما لا يريدون معرفة مدى اختطار إصابتهم بالمرض الوراثي).

التوعية الوراثية

مروان الحلبي

التوعية الوراثية عملية تثقيفية تهدف إلى مساعدة الأفراد المصابين أو المعرضين لاختطار الإصابة بمرض وراثي على فهم طبيعة الاضطراب الوراثي وانتقاله والخيارات المتوفرة لهم في التدبير والتخطيط العائلي، إضافة إلى تقديم الدعم النفسي وخطة التعامل مع الحالة الوراثية.

وعلى الرغم من أن وظيفة توفير المعلومات حول الأمراض الوراثية يقوم بها غالباً فريق مكون من المختصين بالوراثة الطبية فإنه يمكن أيضاً توفيرها من قبل طبيب العائلة أو طبيب الأطفال أو طبيب النسائية والتوليد، أو الممرضة المختصة من ذوي الدراية بعلم الوراثة.

تعتمد التوعية الوراثية على فهم المبادئ الوراثية، والقدرة على تعرف الأمراض الوراثية والمتلازمات النادرة وتشخيصها، ومعرفة السير الطبيعي للاضطراب الوراثي واختطار رجعته.

ومن الضروري أيضاً معرفة طرائق التشخيص قبل الولادة، وبرامج التحري المتوفرة وطريقة الوصول إلى المعلومات حول التطورات الحادثة في الاضطرابات الوراثية، والطرائق الطبية في التعامل معها.

التوعية الوراثية من دون توجيه non-directive إذ تترك خيارات التوالد للعائلة لتقرر ما يناسبها، وينحصر دور الموعي (طبيب، ممرضة، اختصاصي وراثة طبية) في توفير المعلومات الطبية بمصطلحات قابلة للفهم وإيجاز مجال الخيارات المتوفرة.

يدعى الفرد المصاب الذي يستدعي طلب التوعية الوراثية المستلفت proband، وهو غالباً ما يكون طفلاً، وربما يكون بالغاً، ذكراً كان أم أنثى، وقد يكون قريباً له.

استطبابات التوعية الوراثية Genetic counseling indication:

- العمر الوالدي: عمر الأم > ٣٥ سنة، عمر الأب > ٥٠ سنة.
- طفل يحمل شذوذات خلقية أو تشوهات.
- الزواج بين ذوي القربى Consanguinity.
- قصة عائلية لاضطرابات أو أمراض وراثية، وتشمل:
  - أمراض الكهولة.
  - حالات توحي إلى وراثة متعددة العوامل.
  - شذوذ صبغي.
  - اضطرابات أحادية الجين.
- تحري الأفراد متغايري الألائل اعتماداً على الاثنية، مثل تحري حملة فقر الدم المنجلي والتالاسيميا عند المتوسطين والعرب.
- وجود شذوذ في الحمل الذي يكشف ب:
  - فحص الجنين بالأمواج فوق الصوتية.
  - عيار ألفا فيتو بروتين Alpha- fetoprotein في مصل الأم.
  - الاختبار الثلاثي لمصل الأم الذي يشمل:

١- الاستراديول غير المقترن Unconjugated (U.estriol) estriol.

٢- الغونادوتروفين الكوريوني البشري B. Human (BhCG) chorionic gonataotrophin.

٣- ألفا فيتوبروتين α Fetoprotein (α FP).

- إملاص stillbirth مع شذوذات خلقية أو مجهول السبب.
- التعرض أو اختطار التعرض لعامل ماسخ Teratogen.
- قصة عائلية لولادة طفل مصاب بشذوذات خلقية أو تخلف عقلي.
- الإملاصات أو الإجهاضات المتكررة.
- قصة عائلية لإصابة بالسرطان ولا سيما في أعمار مبكرة.

تتضمن التوعية الوراثية المراحل التالية: أخذ القصة المرضية والعائلية، وبناء شجرة النسب والفحص الفيزيائي، والتشخيص، وإبداء التوعية والمتابعة.

١- القصة المرضية والعائلية:

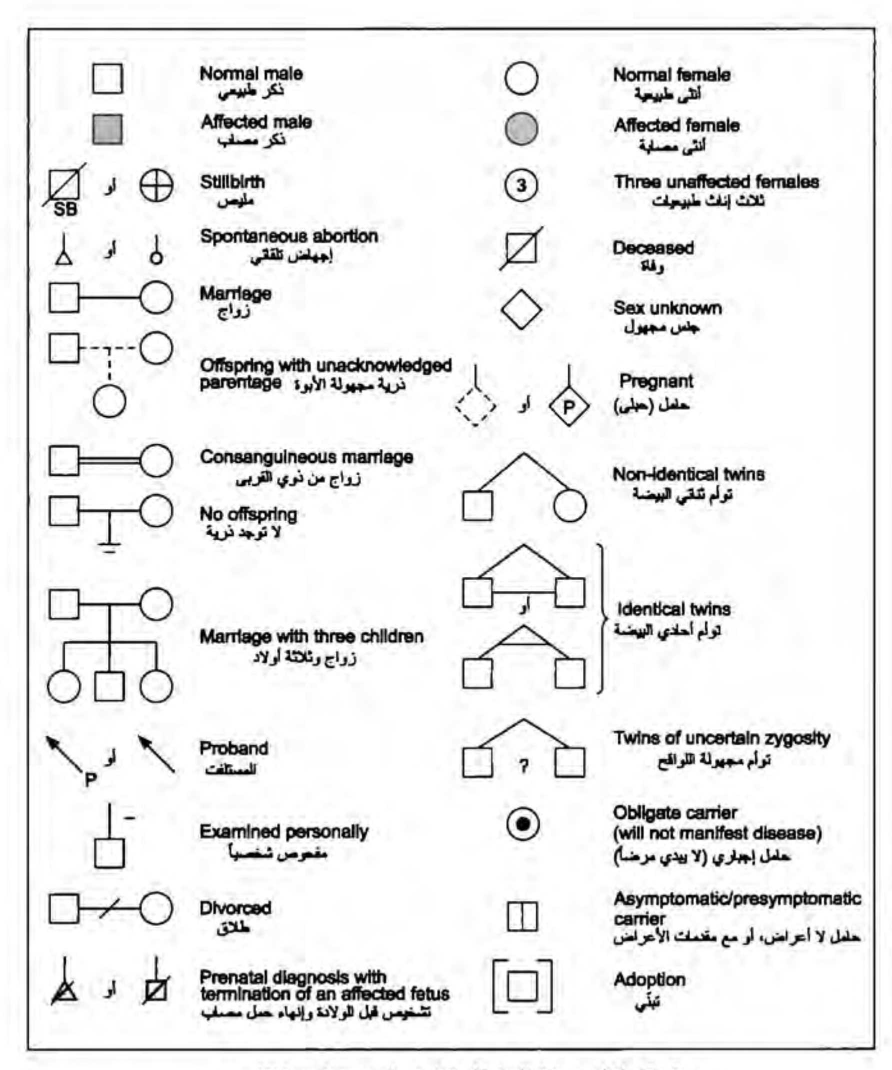
تحتاج التوعية الوراثية إلى أخذ قصة طبية معيارية للمستلفت ولأي فرد آخر مصاب من العائلة، إضافة إلى معرفة التاريخ الطبيعي للاضطراب الوراثي النوعي في العائلة. ومن المهم توثيق القصة قبل الولادية والحمل وظروف الولادة.

٢- بناء شجرة النسب Pedigree:

شجرة النسب هي مبيان diagram للقصة العائلية، تُظهر عبر رموز معيارية صلة القربى بين أفراد العائلة، وتبيّن أفراد العائلة المصابين بحالات طبية محددة.

يجب الحصول على المعلومات لشجرة النسب لثلاثة أجيال من العائلة الجاري تقييمها من أجل الاضطراب الوراثي.

تُستخدم في رسم شجرة النسب مجموعة من الرموز القياسية (الشكل ١). وقد اتفق على وضع الرمز الذكري على اليسار، ووضع كل أفراد الجيل الواحد على المستوى



الشكل (١): رموز شائعة الاستخدام في رسم شجرة النسب.

الأفقي نفسه، واستعمال الأرقام العربية للإشارة إلى كل فرد في الجيل الواحد (مع بدء الترقيم من اليسار)، كما يرمز كل جيل بالأرقام الرومانية بدءاً من الجيل الأول.

يستطيع الموعي الوراثي بالنظرة المتفحصة إلى شجرة النسب أن يحدد طرق توارث المرض الوراثي سواء كانت طرقاً تقليدية (مندلية) أم غير تقليدية (مثل التوارث المتقدري) أم متعددة العوامل.

٣- الفحص الفيزيائي Physical examination:

يجرى فحص فيزيائي كامل للمستلفت مع وصف دقيق للملامح الشكلية وشذوذاتها Dysmorphic Features، مثل تباعد المسافة بين الحدقتين، الموقين، انخفاض توضع الأذنين، قصر الرأس، انحراف الأصابع... إلخ (الشكل ٢). وقد يكون الانطباع الأولي خادعاً؛ لذلك من المهم أن تجرى القياسات الدقيقة من أجل إثبات ملمح محدد، مثل اتساع المسافة بين العينين أو قصر القامة غير المتناسق، مع الأخذ بالحسبان أن المجال السوي لكل ملمح يختلف باختلاف العمر والجنس، وكل هذه التغيرات موجودة في الجداول ذات الصلة بهذا الموضوع.



الشكل (٢): بعض القياسات المستخدمة في دراسة الملامح الشكلية.

٤- التشخيص والاستقصاءات الوراثية Diagnosis and genetic investigation:

لا بد من محاولة الوصول إلى تشخيص الأمراض الوراثية تشخيصاً دقيقاً؛ لأن التوعية الوراثية تكون غير مفيدة من دون ذلك (الجدول ١)، كما أن تقدير اختطار الرجعة من أجل مختلف أفراد العائلة يعتمد على التشخيص الدقيق. وعند عدم التمكن من وضع تشخيص نوعي (كما في العديد من حالات الشذوذات الخلقية المتعددة) يجب مناقشة التشخيصات التفريقية المتنوعة مع العائلة والمعلومات التجريبية Empirical المتوفرة، إضافة إلى طلب الاستقصاءات الوراثية المتاحة، مثل دراسة النمط النووي Karyotype، وتحاليل الدنا، والتحاليل الكيميائية الحيوية.

وحين وفاة الأشخاص المصابين أو عدم التمكن من مراجعتهم من أجل التقييم السريري يجب محاولة الحصول على سجلاتهم من مراكز الاستشفاء، إذ يمكن عن طريقها التوصل إلى التشخيص الحقيقي.

٥- اختطار الرجعة وطرز الوراثة Recurrence risk and patterns of inheritance:

تعد المظاهر الوراثية للحالة واختطار الرجعة من

(الجدول١): يوضح الأخطاء والعثرات التي تعترض عمل التوعية الوراثية.
- عدم وجود تشخيص دقيق للمستلفت Proband. - تشخيص خاطئ أو غير كامل. - التغاير الجيني الوراثي Genetic heterogeneity. - عدم النفاذ Non-penetrance. - تعبير متغير Variable expression. - مرض غير موصوف سابقاً. - التزيق الغدي التناسلي Gonadal mosaicism. - الطفرات غير المستقرة Unstable mutations.

المعلومات المهمة للعائلة؛ لأن كل أفراد العائلة تحتاج إلى معرفة خياراتها التوالدية reproductive. ويمكن شرح وراثيات الاضطراب بمساعدات بصرية (مثل صور الصبغيات). ومن المهم شرح نسبة الحدوث واختطار الرجعة على نحو دقيق من أجل مختلف أفراد العائلة، بمن فيهم الأفراد غير المصابين. وفي الحالات التي لا يمكن وضع تشخيص نهائي من الضروري استخدام اختطارات رجعة تجريبية.

يجب أن يعطي الاستنصاح الوراثي الأفراد المعلومات الضرورية لفهم الخيارات المتنوعة لاتخاذ قراراتهم المستنيرة الخاصة بهم فيما يتعلق بالحمول والتشخيص قبل الولادة وإنهاء الحمل. ولإتمام هذا الجزء من العملية التثقيفية قد يكون ضرورياً إجراء أكثر من جلسة توعية واحدة.

٦- التوعية Counseling:

تحتاج التوعية الوراثية إلى الإلمام بالحالة من جميع النواحي، ويجب أن يأخذ التعمق في الشرح مستوى ثقافة الزوجين بالحسبان. وقد يكون مناسباً أن يبدأ الموعي الوراثي بشرح الملامح السريرية والمضاعفات وسير المرض وعقابيله، ثم الخيارات العلاجية والتكيفية المناسبة، وبعد ذلك يمكن شرح الأساس الوراثي وراء المرض، وقد يساعد وجود بعض النماذج والأشكال التوضيحية، ثم بعد ذلك يمكن حساب مدى اختطار الرجعة.

يتطلب عدد من الاضطرابات الوراثية عناية اختصاصية محددة، مثل متلازمة تيرنرTurner التي تحتاج إلى التقييم من قبل اختصاصي غدد صمّ.

٧- المتابعة Follow up:

يجب تشجيع العائلات على المتابعة والاستمرار بطلب التوعية الوراثية لمجاراة المعلومات الجديدة والتطورات الحديثة في تشخيص الاضطرابات الوراثية الخاصة بهم ومعالجتها.

العلاج الجيني

محمد علي عجلوني

مقدمة:

يفوق عدد الاختبارات الوراثية عدد العلاجات كثيراً. والتحدي الكبير حين تطوير هذه العلاجات هو أن تضمن تصحيح شذوذ الخلايا والأنسجة الملائمة لمنع حدوث الأعراض أو للإقلال منها. وقد تطورت العلاجات بعدة مراحل بالتوازي مع تطور التقانة (التكنولوجيا) الحديثة فكانت بحسب المراحل التالية:

١- استئصال الجزء المصاب من الجسد

٢- استبدال مادة من معطٍ بجزء الجسد أو المادة الكيميائية البيولوجية المصابة.

٣- إعطاء بروتينات بشرية نقية مركبة بوساطة تقنية الدنا المأشوب recombinant DNA من أجل تعويض تأثيرات الطفرة.

٤- العلاج الجيني لاستبدال الائل طافرة.

تعالج المقاربات الثلاث الأولى النمطَ الظاهري، في حين يحاول العلاج الجيني تبديل النمط الجيني.

معالجة النمط الظاهري:

مثال على منع نمط ظاهري من الظهور حالة طفل مصاب بالتليف الكيسي تضاف إلى طعامه الإنزيمات الهاضمة التي لا تستطيع معثكلته تصنيعها، وحالة طفل مصاب بالناعور يُعطى العامل الثامن لمنع إصابته بالنزف. تكون الأخطاء الاستقلابية الولادية قابلة للعلاج حين تكون السبل الكيميائية البيولوجية مفهومة جيداً وإعاضة الإنزيمات ممكنة.

العلاج الجنيني:

يهدف التشخيص قبل الولادي إلى علاج الجنين المصاب وهو في داخل الرحم. وبالرغم من عدم إمكان تحقيق ذلك لمعظم الحالات في الوقت الحالي، ومن أن العديد من هذه الإجراءات تجريبي يمكن ذكر بعض الأمثلة لشكلين جيدين من أشكال التدخل ضمن الرحم هما معالجة أخطاء الاستقلاب الولادية النادرة ومعالجة الأعواز الهرمونية: المثال الأول لاضطراب كيميائي بيولوجي قابل للعلاج هو عوز الكربوكسيلاز المتعدد المستجيب للبيوتينز biotins، يمكن تشخيص هذا العوز الأنزيمي الصبغي الجسدي المتنحي ببزل السلى وقد أدى إعطاء الأم البيوتين الفمي، بدءاً من الأسبوع ٢٣ من الحمل، إلى ولادة طفل طبيعي. والمثال الثاني هو مرض فرط التنسج الكظري الخلقي فبسبب فرط إفراز الأندروجين من قبل الغدة الكظرية الجنينية المتضخمة، تصبح الأجنة الإناث المصابة بالمرض مُذَكَّرة. يُنقِص التذكير أو يمنعه إعطاء الحامل الديكسميتازون بعد عشرة أسابيع من آخر دورة شهرية.

حقق علاج الأجنة الجراحي، ولا سيما الحالات التي فيها انسداد السبيل البولي، نجاحاً معتدلاً. وجرت محاولات تصحيح الفتق الحجابي بالجراحة التي تُجري في الأسبوع ٢٠ من الحمل. كما أجري إغلاق القيلة السحائية النخاعية. وتحقق بعض النجاح بزرع الخلايا الجذعية المولدة للدم لأجنة مصابة بمرض عوز المناعة المختلط الوخيم المرتبط بالإكس.

المعالجة الجينية:

أُجريت أكثر من ألف تجربة سريرية للمعالجة الجينية منذ عام ١٩٩٠. وعندما بزغ فجر الألفية الثالثة توقع العلماء أن سَلْسَلة المجين البشري سوف تُسرِّع خطا تطور العلاج الجيني وبدلاً من ذلك، أدت المعلومات الجديدة حول تعقيد التآثر بين الجينات، وتضرر بعض المرضى من العلاجات التجريبية، إلى إعادة تقييم الفكرة القائلة بالقدرة على تضخيم (زيادة عدد) الجين أو استبداله مع القدرة على التكهن بتأثير ذلك.

نظرياً قد يؤدي تعديل الجينات من أجل علاج اضطراب موروث إلى تأثير طويل الأمد أكثر من علاج الأعراض، لكن تنفيذ ذلك أصعب مما يبدو نظرياً. ركزت جهود أول معالجة جينية على اضطرابات موروثة علِم الباحثون الكثير عنها حتى ولو كانت هذه الاضطرابات نادرة جداً بسبب السهولة التقنية الكبيرة في التعامل مع هذه الاضطرابات. وتستهدف جهود المعالجة الجينية الآن أمراضاً أكثر شيوعاً كأمراض القلب والسرطانات.

أنماط العلاج الجيني وأهدافه:

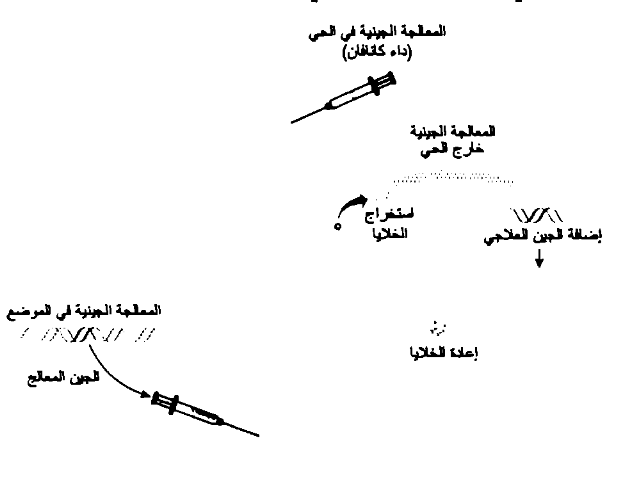
تتفاوت مقاربات العلاج الجيني من حيث طريقة إيصال الجينات السليمة ومن حيث نمط الخلايا التي تُدخَل إليها الجينات المعالِجة.

يبدل علاج الخلايا الجنسية الجيني دنا عِرس أو بيضة ملقحة، وينجم عن ذلك أن تحوي جميع خلايا الفرد هذا التبديل. ويمكن توريث العلاج الجيني للخلايا الجنسية،

حيث يعبر للنسل. ولا يُعْمَل بهذا النمط من العلاج في البشر.

يُصحِّح العلاج الجيني الجسدي somatic الخلايا التي أصابها المرض فقط ولا يمكن توريث هذا العلاج، لأن المتلقي لهذا النمط من العلاج لا يمرر التصحيح الجيني لنسله. ومن نماذج العلاج الجيني الجسدي تنظيف الرئتين المحتقنتين بسبب مرض التليف الكيسي بمرذاذ يحوي جينات CFTR وظيفية.

تتفاوت مقاربات العلاج الجيني من حيث الغزوانية invasiveness. فيمكن إجراء التبديل الجيني على الخلايا بعد إخراجها من الجسد ثم إعادة تسريبها إليه، وتسمى هذه الطريقة العلاج الجيني خارج الجسم ex vivo. أما العلاج الجيني في الموضع in situ فيتم فيه حقن الجين الوظيفي المحمول على دنا يوصله لداخل الخلية (الناقل vector) في جزء محدد من الجسد والوصول إليه متاح، مثل الميلانوما المفردة في الجلد. وفي معظم المقاربات الباضعة (الغازية)، وفي العلاج الجيني في الحي in vivo، يتم إدخال الجين الوظيفي والناقل مباشرة في الجسد (الشكل ١).



الشكل (١): غزوانية العلاج الجيني. تُوصَل الجينات العلاجية إلى الخلايا المستخرجة من الجسد ومن ثم تعاد إليه (العلاج الجيني خارج الحي ex vivo)؛ أو توصل الجينات العلاجية مباشرة إلى الجزء المتاح من الجسد كالجلد (العلاج الجيني في الموضع)؛ أو توصل مباشرة إلى الجزء الداخلي من الجسد عبر الجمجمة في علاج داء كانافان Canavan أو إلى شريان يوصل إلى الكبد (العلاج الجيني في الحي in vivo).

يحصل الباحثون على جينات علاجية باستخدام تقنية الدنا المأشوب وتفاعل البلمرة السلْسلي polymerase chain reaction (PCR). وقد يتمكن الباحثون في المستقبل من إيصال جينات صناعية مُركَّبة بتقنية الرُقاقة الدقيقة microchip.

تُستخدم طرائق فيزيائية وكيميائية وبيولوجية لإرسال الدنا إلى داخل الخلايا. من الطرائق الفيزيائية الثقب الكهربائي electroperforation، والحقن الميكروي وقصف الجسيم. ومن الطرائق الكيميائية إدخال الجسيمات الشحمية وأنماط أخرى من الشحوم التي تحمل الدنا عبر الغشاء الهيولي. ويستطيع الحامل الشحمي النفاذ عبر الغشاء الهيولي في حين لا يستطيع الدنا وحده فعل ذلك، لكن قد لا تكون كمية الدنا المحمولة مع الناقل الشحمي كافية لإحداث تعبير جيني طويل الأمد فنحصل على تعبير جيني مؤقت.

تَستخدِم المقاربات البيولوجية لنقل الجين مجيناً ناقلاً مثل مجين فيروسي، حيث تُستأصل الجينات الفيروسية التي تسبب الأعراض أو تبدل الجهاز المناعي ويضاف بعد ذلك الجين المصحِّح. تفيد النواقل الفيروسية في العديد من العلاجات الجينية، وقد تنقل بعض الفيروسات حمولتها بنجاعة كبيرة إلى النمط الخلوي المستهدَف لكنها تحمل فقط سلسلة قصيرة من الدنا العلاجي. وقد يحمل فيروس ما قطعة كبيرة من الدنا لكنه يدخل العديد من الأنماط الخلوية مسبباً تأثيرات جانبية. وقد لا يُعدي الفيروس خلايا كافية لتلطيف الأعراض. واستخدام بعض الفيروسات كالفيروسات القهقرية retroviruses محدود لأنها تعدي الخلايا في طور الانقسام فقط.

قد تستخدم بعض المعالجات الجينية فيروسات تُعدي على نحو طبيعي الخلايا المستهدفة، فعلى سبيل المثال، تعدي الفيروسات الغدية adenoviruses - التي تنقل جينات CFTR إلى الطرق الهوائية للمصابين بالتليف الكيسي - النسيج الرئوي. ويوصل فيروس الحلأ البسيطherpes simplex الجين المرمز لـ enkephalin، وهو ببتيد مسكن للألم، للنهايات العصبية للجلد.

وقد يولف combine الباحثون بين أجزاء فيروسية من أجل استهداف أنماط خلوية محددة. مثال ذلك، يُعدي الفيروس المرتبط بالفيروس الغدي AAV العديد من الأنماط الخلوية، لكن إضافة محضض promoter من جين الفيروسة الصغيرةParvovirus يجعل عدواه محصورة بأسلاف progenitors خلايا الدم الحمر في نقي العظام؛ وإضافة جين بشري يرمز بروتيناً موجوداً على نحو طبيعي في خلايا الدم الحمر، يعالج الناقل مرضاً دموياً موروثاً كالداء المنجلي.

تستهدف العلاجات الجينية الجسدية التي هي في طور التجارب السريرية العديد من الأنسجة المختلفة، وقد يتم

إيصال الجين مباشرة إلى النسيج المصاب، أو إلى الخلايا القادرة على انتاج البروتين المطلوب وعلى الانقسام. يلتفت الباحثون على نحو متزايد إلى الخلايا الجذعية والسليفة progenitor حين البحث في العلاج الجيني لقدرة هذه الخلايا على الانقسام وعلى الترحال.

فيما يلي توصيف لبعض العلاجات الجينية الجسدية التي هي قيد الاستقصاء:

١- البطانة endothelium: تشكل البطانة الشُعيرات capillaries وهي أصغر الأوعية الدموية، يمكن للبطانة المعدَّلة جينياً أن تفرز البروتين المطلوب مباشرة في مجرى الدم.

٢- الجلد: الخلايا الجلدية جيدة النمو، ويمكن لرقعة بحجم حرف في هذه الصفحة - يتبرع بها شخص - أن تنمو بعد إجراء التعديل الجيني المطلوب حتى حجم سجادة الحمام bathmat بمدة ثلاثة أسابيع، ثم يعاد تطعيمها إلى الشخص المصاب.

٣- العضلات: النسيج العضلي هدف جيد للعلاج الجيني لأنه يشكل نصف كتلة الجسد والحصول عليه متاح بسهولة وهو قريب من التوعية الدموية. ويجري استقصاء أنماط خلوية متعددة في العضلات كعلاجات للحثول العضلية في الكلاب والفئران والبشر. ويجب أن تكون الخلايا كافية لتصحح المشكلة ولتحسين القوة العضلية ويجب استمرار انتاج الديستروفين Dystrophin.

٤- الكبد: هذا العضو الأكبر في الجسد مرشح مهم للعلاج الجيني لقيامه بوظائف عديدة وهو قادر على تجديد ذاته. لذلك يكفي، لمعالجة بعض الأخطاء الولادية، تصحيح ٥٪ فقط من العشرة مليارات خلية كبدية.

٥- الرئتان: من السهل الوصول إلى السبيل التنفسي بمرذاذ ضَبوب aerosol spray مستبعداً الحاجة لاستئصال الخلايا وعلاجها وإعادة زرعها. تُعوِّض ضبائب متنوعة لعلاج التليف الكيسي الجين المعيب، لكن التصحيح قصير الأمد وموضع.

٦- النسيج العصبي: العصبونات أهداف صعبة لأنها لا تنقسم. ولكن العلاج الجيني قد يُعدِّل أنماطاً خلوية أخرى - كالأرومات الليفية - لإفراز عوامل النمو العصبية أو لتصنيع الإنزيمات الضرورية لانتاج بعض النواقل العصبية.

٧- السرطان: تستهدف تجارب العلاج الجيني في الوقت الراهن السرطان. تمكن هذه المقاربات الخلايا السرطانية أو جيرانها، من انتاج بروتينات تخفف تعبير الجين الورمي، أو تعزز الجينات الكابتة للورم، أو تقوي الاستجابة المناعية أو تعيد توجيهها أو تُحدث الاستماتة الخلوية.

التوقعات والتحديات التي يواجهها العلاج الجيني:

حين بزغ عصر العلاج الجيني في التسعينيات، كانت التوقعات بفوائده مرتفعة. فالعمل في الثمانينيات كان قد أظهر بوضوح الكثير من المواد الكيميائية البيولوجية البشرية النقية التي تفيد بوصفها أدويةً ويمكن أن تأتي من خلايا معدلة جينياً أو من كائنات حية منقول لها جين من كلئن آخر transgenic organisms، ومن هنا اعتقد الكثير من الناس أن القضية هي مجرد وقت قبل التمكن من تبديل جينات نسيجنا الجسدي لعلاج مجموعة من الأمراض.

في الواقع تباطأ التقدم في العلاج الجيني، فالأولاد المصابون بالحثل العضلي لدوشين الذين يتلقون الخلايا العضلية غير الناضجة الحاوية على جينات ديستروفين سليمة لم يتمكنوا من المشي رغم أنهم قد يقدرون على تحريك أصابع القدم، والمصابون بالتليف الكيسي الذين يستنشقون فيروسات تحمل جين CFTR لا يتنفسون بسهولة على نحو دائم لكنهم قد يشعرون بالراحة لأسابيع قليلة، كما مات آخرون بعد تجربة العلاج الجيني.

لم توفر سَلسلة المجين البشري قائمة لعيوب جينية جديدة قابلة للإصلاح، فالعديد من الجينات المسببة للمرض كانت معروفة سابقاً، وبدل ذلك كشفت تعقيد بنية المجين ووظيفته بما يؤثر في العلاج الجيني. فهناك حقيقة يجب أخذها بالحسبان وهي أن متوالية الإكزون exon نفسها قد تكون جزءاً لجينات مختلفة، واستهداف إكزون لأنه جزء من جين قد يؤثر في جينات أخرى مما يؤدي إلى شفاء مجموعة من الأعراض وظهور أعراض أخرى في الوقت نفسه. ويجب لذلك الانتباه لهذه الظاهرة حين يواصل الباحثون في المجين تحديد وظائف الجين.

كما أن اكتشاف الرنا الميكروي micro RNA قد يعقد العلاج الجيني. وتصحيح خطأ جيني في النواة قد لا يعاكس نمطاً ظاهرياً لمرض ما بسبب ما قد يحدث في الهيولى - فقد يُصمت الرنا المرسال mRNA المُنتَسَخ من الجين المضاف قبل تركيب البروتين المطلوب. وهناك ناحية أخرى غير واضحة هي قضية العلاج الجيني الجسدي والجنسي، فقد يجد جين علاجي استهدف نسيجاً معيناً طريقه، عبر الدوران، إلى السبيل التناسلي داخلاً إلى عرس مصيباً بذلك الجيل التالي.

رغم هذه العقبات الواقعية والنظرية على المستوى الجزيئي والخلوي ما تزال عجلة العلاج الجيني تدور. فعند

مرضى الحثل العضلي والتليف الكيسي والعوز المناعي المشترك الوخيم severe combined immunodeficiency disease (SCID) خلايا قبلت وعبرت عن الجينات العلاجية.

والتحدي اليوم هو إيجاد النواقل الجيدة لإيصال إصلاحات جينية آمنة ومستمرة ولا تؤثر إلا في الخلايا المستهدَفة.

الأخلاقيات البيولوجية

محمد علي عجلوني

يتصدى هذا البحث لقضايا شخصية تنشأ حين تطبيق تقانات طبية أو معلومات جينية.

لعلم الوراثة البشري تأثير قوي في كل نواحي الطب وفي كل الفئات العمرية، وتزداد أهميته كلما ازدادت المعرفة وتحسنت تقانات سَلْسَلَة الدنا. ولا تُلفى قضايا طبية أثارت نقاشات أخلاقية واجتماعية واقتصادية (متعلقة بالضمان الصحي) وتأمينية وفي كل الفئات العمرية بدءاً من الجنين والوليد وانتهاء بالكهول كما أثار علم الوراثة وعلم المجين genomics.

هناك العديد من أصناف المعلومات التي يوفرها علم الوراثة أثارت تحديات أخلاقية وقانونية واجتماعية وشخصية، وغالباً ما تتعلق هذه التحديات بخيارات التناسل، وذلك بسبب غياب التوافق المجتمعي على قضايا دينية وأخلاقية تتعلق بالإجهاض وتقانات التناسل المُساعَد.

مبادئ الأخلاقيات الطبية الحيوية:

ثمّة أربعة مبادئ رئيسية كثيراً ما تُؤخذ بالحسبان حين مناقشة القضايا الأخلاقية في الطب:

١-احترام استقلالية autonomy المريض الشخصية في سياق رعايته والتكتم على سجله الطبي.

٢- الفائدة المتوخاة من تطبيق المداخلات الطبية بمختلف أشكالها.

٣- تجنب الأضرار التي قد تنجم عن اختيار بعض الخيارات العلاجية المقترحة.

٤- عدم الانحياز إلى أشكال مستحدثة من الرعاية الطبية؛ إذا لم تثبت فوائدها على نحو جازم.

وتنشأ قضايا أخلاقية معقدة حين يُدرك أن هذه المبادئ الأربعة تتصارع فيما بينها.

قضايا أخلاقية وتأمينية رئيسية يواجهها تطبيق علم الوراثة الطبي:

المعضلات الأخلاقية في تطبيق الاختبار الجيني:

أ-قبل الولادي: يطلب كثير من الأزواج من أطباء الوراثة المساعدة على تجنب إنجاب طفل مصاب بمرض وراثي خطر، يكون هذا الأمر في بعض الأمراض الوراثية إشكالياً؛ ولا سيما إذا كان ذلك يؤدي إلى قرار إنهاء الحمل لمرض تظاهراته جسدية وعقلية متنوعة؛ وليس مميتاً في سني الرضاع، أو كان بدء تظاهر المرض في الكهولة، ويزداد الأمر تعقيداً إذا كان هناك إمكان للتدبير أو للعلاج. وإحدى المشاكل التي يواجهها التشخيص قبل الولادي هي تعريف المرض أو العجز، فقد يرى بعض الأزواج أن الجنين الذي تحمل به الزوجة معرض للإصابة بمرض جدي في إحدى مراحل حياته المستقبلية في حين لا يرى آخرون أنه معرض للإصابة بمرض على الإطلاق. مشكلة أخرى هي هل من العدل أخلاقياً إنهاء حياة جنين؛ لكونه مصاباً بمرض (جسدي أو عقلي أو صمم مثلاً) يمكن أن يعيش معه طويلاً في مجتمع من المصابين بالمرض المماثل. تتفاقم هذه المعضلة الأخلاقية حين إجراء التشخيص قبل الولادي بهدف انتقاء جنس الجنين من دون أن يكون هناك مرض مرتبط بالجنس.

ب- تطبيق الاختبار الجيني لكشف التأهب لمرض: تتركز المعضلة الأخلاقية هنا في مدى أخلاقية كشف مرض جيني في وقت مبكر عند فرد لا أعراضي، وإنما تبدأ تظاهرات هذا المرض في سن متأخرة (كداء هنتنغتون الذي لا علاج له). إن مبادئ الفائدة والاستقلالية الفردية هي أساسية في هذا السياق؛ فلا يمكن الإجابة بسهولة عن السؤال التالي: ما مدى الفائدة المقدمة للفرد من إجراء التحليل؟ أو ما مدى الضرر الذي يُسبَّب للفرد عند كشف مرض تبدأ تظاهراته في سن متأخرة ولا علاج له؟ وتخف هذه المعضلة الأخلاقية إذا كان كشف الطفرة مفيداً كما في حالة سرطان الثدي أو المبيض العائلي الذي يورث بطريقة صبغية جسدية سائدة. فكشف الحامل لطفرة في جين BRCA1 أو BRCA2 يؤهب للإصابة بالسرطان بنسبة بين ٥٠-٩٠٪؛ ومن ثمّ تكمن الفائدة هنا في المراقبة الدقيقة للأنثى أو حتى استئصال الثدي أو المبيض أو استئصالهما معاً استئصالاً وقائياً؛ ولا سيّما أن هذه الإجراءات تُنقِص - ولا تستبعد استبعاداً كاملاً - الاختطار المرتفع للسرطان. إذا كشف الاختبار وجود طفرة تؤهب للإصابة بأحد الأمراض؛ فإن الفرد يتحمل اختطار إصابته بكرب نفسي جدي، أو إصابته بوصمة عار في حياته الاجتماعية، أو التمييز ضده في التأمين والتوظيف. ومن الصعب وضع توازن بين مبادئ احترام استقلالية الفرد في اتخاذ قرار يخصه وبين واجب الطبيب في ألّا يسبب الضرر للفرد وبين رغبة الطبيب في أن يقي الفرد من المرض.

يتفق أطباء الوراثة في هذا الصدد على أن يوقع الفرد الذي يرغب في إجراء مثل هذا الاختبار على موافقة واضحة

تشرح كل المعلومات المتوفرة المتعلقة باختطار الإصابة بالمرض ويمدى وخامته ومدى فعالية الإجراءات العلاجية والوقائية والضرر المحتمل حدوثه من جراء هذا الاختبار.

ج- إجراء الاختبار الجيني للأطفال اللاأعراضيين:

ينشأ التعقيد في هذه الحالة من الحاجة لتطبيق مبادئ الأخلاقيات الحيوية على كل من الطفل (تحت سن ١٨ سنة) والوالدين معاً. ومن أهم أسباب رغبة الوالدين في فحص أبنائهم لكشف أليل مؤهِب هو الفائدة المرجوة من التدخّل المزمع إجراؤه الذي يقي أو يطيل حياة أولادهم إذا كان ذلك متوفراً يرى بعضهم أن من واجب الوالدين حتى في غياب التدخّل الفعال إعلام أبنائهم وتهيئتهم لاحتمال إصابتهم بمرض جدي. قد يطلب الأهل إجراء هذا التحليل في سياق التخطيط لإنجاب أطفال آخرين أو لتجنب ما قد يعدّه ولدهم تأثيراً ضاراً ناجماً عن إخفاء هذه المعلومات المهمّة عنه. كما يحمل إجراء تحليل كشف التأهب عند الأطفال مخاطر الضرر النفسي الجدية نفسها، ووصمة العار، وبعض أنواع التمييز في الضمان الصحي الحاصلة عند الكهول.

الموسوعة الطبية المتخصصة
الأمراض الوراثية

ثبت ببحوث المجلد السادس عشر من الموسوعة الطبية المتخصصة

البحث	الصفحة
مقدمة ولمحة تاريخية وتعريف علم الوراثة وفروعه في العصر الحديث	١١
مفاهيم أساسية في علم الوراثة	١٦
تعريف المرض الوراثي، والمصطلحات المستعملة في الأمراض الوراثية	٢٩
الأمراض الوراثية الناجمة عن الشذوذات الصبغية	٣٥
المتلازمات الناجمة عن الخبن الدقيق في الصبغي	٥١
الأمراض الوراثية الأحادية الجين الصبغية الجسدية السائدة	٦٣
الأمراض الوراثية الصبغية الجسدية المتنحية	٧٨
الأمراض الوراثية المتنحية المرتبطة بالصبغي X	١٠٤
الأمراض الوراثية السائدة المرتبطة بالصبغي X	١١٦
متلازمة خبن الذراع الطويلة للصبغي Y (فشل الإنطاف)	١٢١
الأمراض المتقدرية	١٢٤
الأمراض الوراثية الفرادية	١٣٢
الأمراض الخلقية الوراثية المتعددة العوامل	١٤٩
الأمراض الوراثية المتعددة العوامل اللاتشوهية الخلقية	١٥٧
الاختبار الوراثي	١٦٤
التوعية الوراثية	١٧٠
العلاج الجيني	١٧٣
الأخلاقيات البيولوجية	١٧٧